

GUÍAS ALAD DE DIAGNÓSTICO, CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Guías ALAD 2006 de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Coordinador:

Dr. Pablo Aschner (Colombia)

Integrantes:

Bessy Alvarado	(Honduras)	Arturo Hernandez Yero	(Cuba)
Hugo Arbañil	(Perú)	Mauricio Jadzinski	(Argentina)
Carlos Arguedas	(Costa Rica)	Gerardo Javiel	(Uruguay)
Marta Argueta de Maza	(El Salvador)	Antonio Carlos Lerario	(Brasil)
Carmen Aylwin	(Chile)	Gloria Lopez Stewart	(Chile)
Derek Barragan	(Bolivia)	Victoria Moreira	(Uruguay)
Aldo Benitez	(Paraguay)	Olga Ramos	(Argentina)
Rolando Caballero	(Panama)	Juan Rosas Guzman	(Mexico)
Marta Calvagno	(Argentina)	Alvaro Ruiz	(Colombia)
Antonio Chacra	(Brasil)	Pablo Segarra	(Ecuador)
Oscar Díaz	(Cuba)	Ivan Sierra	(Colombia)
Ivan Darío Escobar	(Colombia)	Carlos Vaca Cojitambo	(Ecuador)
Alvaro Fortich	(Colombia)	Jaime Villena Chavez	(Perú)
Elizabeth Gruber de Bustos	(Venezuela)	Rafael Violante Ortiz	(Mexico)
Magda Hernandez Ruano	(Guatemala)	Ana María Jorge	(Uruguay)
Tharsis Hernandez	(Rep. Dominicana)		

Asesor:

Manuel García de los Ríos (Chile)

Agradecimientos

Este proyecto fue posible gracias al apoyo de los laboratorios, que a continuación se detallan, quienes acordaron mantenerse totalmente al margen del proceso de elaboración de las guías, con la única excepción de aportar literatura médica durante la etapa de búsqueda de evidencia

Asimismo, recibimos el apoyo permanente de la empresa Edimédicas. Finalmente destacamos el apoyo logístico de la Asociación Colombiana de Diabetes.

Abbott - Astra Zeneca - Bayer - Bristol Myers Squibb - Eli Lilly - Euroetica Servier - GlaxoSmithKline - Johnson & Johnson - Merck - Merck Sharp & Dohme - Novo Nordisk - Productos Roche - Sanofi Aventis

Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia

Coordinador

Pablo Aschner (Presidente ALAD)

Comité de Consenso

Edgar Arcos	(Colombia)
Miguel Bolaños	(El Salvador)
Rolando E. Caballero	(Panamá)
Rolando Calderón	(Perú)
Marylin Camacho	(Bolivia)
Felicia Cañete	(Paraguay)
Elena Carrasco	(Chile)
Antonio Chacra	(Brasil)
Adriana Costa e Forti	(Brasil)
Félix Escaño	(Rep. Dominicana)
Iván Darío Escobar	(Colombia)
Dora Fox	(Argentina)
María Virginia García	(Uruguay)
Manuel García de los Ríos	(Chile)
Elizabeth Gruber de Bustos	(Venezuela)
Magda Eugenia Hernández	(Guatemala)
Mauricio Jadzinski	(Argentina)
Antonio Márquez	(Cuba)
William Mitchell	(Bolivia)
Baudilio Mora	(Costa Rica)
Eric Mora	(Costa Rica)
Olga Núñez	(Perú)
Clemente Orellana	(Ecuador)
Liliana Orozco	(Colombia)
Miguel Pasquel	(Ecuador)
José Benigno Peñaloza	(Perú)
Adolfo Pérez-Comas	(Puerto Rico)
Ricardo Quibrera	(México)
Francisco Rivera	(Rep. Dominicana)
Luis Carlos Rodríguez	(Colombia)
Juan Rosas	(México)
Maximino Ruiz	(Argentina)
Nancy Salaverria de Sanz	(Venezuela)
Iván Darío Sierra	(Colombia)
Marino Tagle	(Ecuador)
Angel Torres	(Guatemala)
Jorge Urteaga	(Honduras)
Adelkarim Yarala	(Colombia)

Asesores Métodos Epidemiológicos

Alvaro Ruiz	(Colombia)
Juan Bernardo Pinzón	(Colombia)
Pablo Aschner	(Colombia)

Asesores externos

Amanda Adler	(UK)
Jaime Davidson	(USA)
Juan José Gagliardino	(Argentina)
María E. Guimaraens	(Uruguay)
Jorge Luis Gross	(Brasil)
León Litwak	(Argentina)
Jorge Mestman	(USA)
Adolfo Milech	(Brasil)
Luis More	(Perú)
Martha de Sereday	(Argentina)

Comité Editorial

Pablo Aschner	(Presidente ALAD)
Iván Darío Escobar	(Secretario ALAD)
Iván Darío Sierra	(Tesorero ALAD)
Ana Beatriz Rossi	(Edimédicas Ltda.)
Juan Manuel Arteaga	(Edimédicas Ltda.)

Comité de la Revista ALAD

Maximino Ruiz	(Editor)
Olga Ramos	
Dora Fox	

Sumario

Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Introducción	5
Capítulo 1. Epidemiología de la Diabetes Tipo 2 en Latinoamérica. (<i>Versión 2000</i>)	6
Capítulo 2. Clasificación de la Diabetes Mellitus. (<i>Versión 2000</i>)	9
Capítulo 3. Definición y diagnóstico de la Diabetes Mellitus y otros problemas metabólicos asociados a la regulación alterada de la glucosa. (<i>Actualización 2006</i>)	12
Capítulo 4. Control clínico y metabólico de la DM2. (<i>Actualización 2006</i>)	16
Capítulo 5. Educación de la persona con DM2. (<i>Versión 2000</i>)	20
Capítulo 6. Tratamiento no farmacológico de la DM2. (<i>Versión 2000</i>)	22
Capítulo 7. Tratamiento con antidiabéticos orales. (<i>Actualización 2006</i>)	25
Capítulo 8. Insulinoterapia. (<i>Actualización 2006</i>)	34
Capítulo 9. Complicaciones agudas severas de la DM2. (<i>Versión 2000</i>)	40
Capítulo 10. Complicaciones oftalmológicas. (<i>Versión 2000</i>)	42
Capítulo 11. Complicaciones renales. (<i>Versión 2000</i>)	44
Capítulo 12. Complicaciones neurológicas. (<i>Versión 2000</i>)	47
Capítulo 13. Pie diabético. (<i>Versión 2000</i>)	51
Capítulo 14. Hipertensión arterial. (<i>Actualización 2006</i>)	54
Capítulo 15. Dislipidemias. (<i>Actualización 2006</i>)	57
Capítulo 16. Diabetes y Enfermedad Coronaria. (<i>Actualización 2006</i>)	61
Principales Referencias Bibliográficas	64
Anexo 1. Conceptos básicos sobre medicina basada en la evidencia.	72
Anexo 2. Números necesarios por tratar para prevenir eventos con diversas intervenciones en personas con DM2.	76

Introducción

Recientemente la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicó una Guía Global para la diabetes tipo 2 en la cual se proponen recomendaciones para manejar la diabetes en tres niveles de atención, definidos en base a la disponibilidad de recursos que en su orden son: atención mínima, atención estándar y atención integral. El manejo que allí se estableció para el nivel de atención estándar no difiere sustancialmente del que viene recomendando la ALAD en las guías basadas en evidencia publicadas en el año 2000. Estas, por lo tanto, siguen vigentes, especialmente para el cuidado de las personas con diabetes tipo 2 a nivel de atención primaria en toda Latinoamérica.

La evidencia derivada de nuevos estudios clínicos tampoco ha desvirtuado las recomendaciones contenidas en la versión del 2000, y por el contrario, ha reforzado algunos conceptos básicos como la necesidad del tratamiento integral dirigido a alcanzar metas en materia de control de las glucemias, los lípidos, la presión arterial y el peso, así como el cambio de los hábitos desfavorables del estilo de vida. Estas metas, sin embargo, se han tornado cada vez más estrictas en la medida en que los estudios demuestran el beneficio que se obtiene, especialmente en prevención cardiovascular. De allí que actualmente se estén proponiendo alternativas para alcanzar las metas más rápido y de manera más efectiva mediante estrategias más agresivas como el uso anticipado de combinaciones de antidiabéticos orales y de insulino terapia basal en algunos casos. También se han desarrollado nuevos medicamentos con eficacia demostrada pero desafortunadamente con precio elevado y cuyo costo-efectividad no ha sido probado aún, por lo cual la IDF los recomienda solamente para el nivel de atención integral. En teoría, este nivel solamente puede implementarse como estrategia de salud pública en países cuyos sistemas de salud disponen de suficientes recursos. Aunque en Latinoamérica prácticamente ningún país se encuentra en esta posición aventajada, si existe ya un buen número de centros y unidades de excelencia que disponen de la experiencia y los recursos necesarios para brindar esta atención integral en los casos en que no se logre alcanzar las metas con el manejo estándar.

Esta ha sido la principal razón por la cual la ALAD ha asumido la tarea de convocar de nuevo a una reunión de consenso para revisar la nueva evidencia disponible y actualizar las principales recomendaciones de las guías del 2000 relacionadas con el manejo farmacológico de la diabetes. Se actualizaron también los criterios diag-

nósticos y los aspectos relacionados con la prevención de complicaciones cardiovasculares como el manejo de las dislipidemias y de la presión arterial. No se revisaron los capítulos pertinentes al manejo de las complicaciones asociadas a microangiopatía como retinopatía, nefropatía, neuropatía y pie diabético. Esta labor queda para una siguiente etapa dentro del proceso dinámico que se concibió desde que hicimos el primer consenso. Merece enfatizar aquí que aunque los capítulos referentes a los cambios terapéuticos del estilo de vida y a la educación tampoco fueron revisados, su contenido sigue siendo de vital importancia para el logro de los objetivos del manejo integral.

Inicialmente consideramos la posibilidad de publicar solamente los capítulos revisados, pero hemos optado finalmente por reeditar el texto completo de las guías, destacando aquellos que fueron actualizados. Esto puede confundir un poco al médico que utilizaba las recomendaciones del 2000, sin embargo notará que la mayoría de las recomendaciones del grado más alto no han cambiado. Una regla de oro que podría seguir es que toda recomendación grado AA debe ser puesta en práctica de acuerdo a la indicación. Lo mismo corresponde para la mayoría de las recomendaciones grado D. Las demás (grados A, B y C) pueden aplicarse en ese orden de prioridad con base en el juicio clínico de cada caso y teniendo en cuenta los recursos disponibles.

Esta versión actualizada de las Guías de ALAD que aquí se presenta pretende facilitar al equipo de atención diabética la toma de decisiones frente a cada caso individual en medio de un mundo cambiante. Cambian los recursos, cambia el espectro de la enfermedad y la información científica sobre nuevos medicamentos resulta abrumadora. La ALAD se ha mantenido en sintonía con estos cambios y con la forma en que los vienen afrontando otras Organizaciones Internacionales de Diabetes con el fin de poder ofrecerle a los médicos latinoamericanos y a sus equipos de atención diabética recomendaciones de práctica clínica que se mantengan al día. Corresponde a ustedes, queridos lectores, la tarea de implementar estas guías. Sugerimos que involucren a sus organizaciones locales y traten inclusive de incorporarlas a los respectivos sistemas de salud y a la enseñanza de la medicina a nivel de pre y post-gradado. Manejar correctamente la diabetes con criterio preventivo es una labor continua que requiere el esfuerzo de todos nosotros!

Pablo Aschner, MD, MSc.

Capítulo 1

Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica *

Latinoamérica (LA) incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años. Existe alrededor de 15 millones de personas con DM en LA y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional. Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores entre los cuales se destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población. La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas. Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva.

De hecho, entre un 20 y un 40% de la población de Centro América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la DM2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%. En la Tabla 1.1 se presentan algunas cifras de prevalencia de la DM2 en diferentes localidades latinoamericanas, derivadas principalmente de estudios hechos por miembros del Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes (GLED) y publicadas en la revista de la ALAD o presentadas durante congresos de la ALAD y de la IDF.

El aumento de la expectativa de vida también contribuye. En la mayoría de los países de LA la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es del orden del 3 al 4% mientras que en Estados Unidos no pasa del 0.5%. La prevalencia de DM2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 sube a más del 20%.

Por otro lado la altura parece ser un factor protector. La prevalencia de DM2 en poblaciones ubicadas a más de 3.000 m sobre el nivel del mar tienen proporcionalmente una prevalencia que es casi la mitad de la encontrada en poblaciones similares desde el punto de vista étnico y socioeconómico pero ubicadas a menor altura (Tabla 1.1).

La DM2 se diagnostica tarde. Alrededor de un 30 a 50% de las personas desconocen su problema por meses o años (en zonas rurales esto ocurre casi en

el 100%) y en los estudios de sujetos con DM2 recién diagnosticada, la prevalencia de retinopatía oscila entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%. La DM2 ocupa uno de los primeros 10 lugares como causa de consulta y de mortalidad en la población adulta. Los estudios económicos han demostrado que el mayor gasto de atención a la persona con diabetes se debe a las hospitalizaciones y que ese gasto se duplica cuando el paciente tiene una complicación micro o macrovascular y es cinco veces más alto cuando tiene ambas. La mayoría de las causas de hospitalización del diabético se pueden prevenir con una buena educación y un adecuado programa de reconocimiento temprano de las complicaciones. La principal causa de muerte de la persona con DM2 es cardiovascular. Prevenirla implica un manejo integral de todos los factores de riesgo tales como la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial, el hábito de fumar, etcétera. Todos estos factores, excepto el hábito de fumar, son más frecuentes en los diabéticos y su impacto sobre la enfermedad cardiovascular también es mayor.

La diabetes forma parte del síndrome metabólico

Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han facilitado la detección temprana de los trastornos en la tolerancia a los hidratos de carbono. Se incluyó en la nueva clasificación una etapa de "normoglucemia" que para la DM2 podría estar caracterizada por la presencia del síndrome metabólico, aunque éste sólo se puede considerar como un factor de riesgo. Este síndrome se caracteriza por la aparición de una serie de problemas metabólicos comunes en forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido *in útero*.

La resistencia a la insulina aumenta por factores externos relacionados con hábitos de vida poco saludables como la obesidad de predominio abdominal, el sedentarismo y el hábito de fumar. En la Tabla 1.2 se resumen los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del síndrome metabólico. Estos criterios

* (Versión 2000)

Tabla 1.1. Prevalencia de DM2 en algunos estudios con base poblacional de Latinoamérica, utilizando criterios de la OMS de 1985.

País	Rango edad (años)	% prevalencia cruda (IC95%)	% prevalencia ajustada por edad para 30-64 años (IC95%)	
			Hombres	Mujeres
Argentina (Córdoba) ¹	30-70	8.2 (2.7-5.5)		
Bolivia (Santa Cruz) ¹	≥ 30	10.7 (8.4-13)		
Bolivia (La Paz) ¹	≥ 30	5.7 (3.9-7.6)		
Bolivia (El Alto) ⁵	30	2.7 (1.4-4)		
Brasil (Sao Paulo) ¹	30-69	7.3 (6.1-8.4)	7 (5.2-8.9)	8.9 (7.1-10.7)
Chile (Mapuches) ⁴	≥ 20	4.1 (2.2-6.9)		
Chile (Aymaras) ⁴	≥ 20	1.5 (0.3-4.5)		
Colombia (Bogotá) ¹	≥ 30	7.5 (5.1-9.8)	7.3 (3.7-10.9)	8.7 (5.2-12.3)
Colombia (Choachí) ³	≥ 30	1.4 (0-2.8)		
México (C. de M.) ¹	35-64	12.7 (10.1-15.3)		
México (SL Potosí) ¹	≥ 15	10.1 (8.3-11.8)		
Paraguay (Asunción) ¹	20-74	8.9 (7.5-10.3)		
Perú (Lima) ¹	≥ 18	7.6 (3.5-11.7)		
Perú (Tarapoto) ²	≥ 18	4.4 (0.2-8.6)		
Perú (Huaraz) ⁵	≥ 18	1.3 (0-3.8)		

¹Urbana ²Suburbana ³Rural ⁴Indígena ⁵>3.000 m SNM

son difíciles de cumplir en ausencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, porque la prueba de captación de glucosa en condiciones de hiperinsulinemia-euglucemia es complicada y difícil de practicar en estudios epidemiológicos. Algunos autores han propuesto pruebas más sencillas como la medición de una insulinemia basal o la relación insulinemia/glucemia utilizando un modelo homeostático (HOMA). Recomendamos a los interesados revisar la literatura reciente sobre este tema. Empleando los criterios de la OMS con algunas modificaciones, hemos encontrado que en la zona rural alrededor del 10% de las personas tienen un síndrome metabólico. En mujeres la prevalencia es un poco más alta y no cambia mucho en la zona urbana mientras que en los hombres se duplica. Probablemente contribuyen en gran medida los cambios en los hábitos de vida que conlleva el proceso de urbanización (o cocacolonización como lo denominó el filósofo Koestler). El aumento en la prevalencia del síndrome metabólico en las zonas urbanas corre paralelo con el aumento en la prevalencia de DM2.

La diabetes es un problema de salud pública

El interés en la DM como un problema de salud pública está aumentando en Latinoamérica. La pre-

vención y el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles se considera ahora una de las prioridades en países donde antes la mayoría de los recursos se destinaban a los problemas maternoinfantiles.

Con el impulso dado por la Declaración de las Américas (DOTA) varios países están desarrollando programas nacionales de diabetes. La declaración fue elaborada por personas de toda América involucradas en la atención del diabético y respaldada por organismos como la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) y la industria farmacéutica. La ALAD también forma parte de ese grupo que a través de un comité permanente sigue implementando los planes propuestos en el documento. Estos se resumen en diez puntos:

1. Reconocer a la diabetes como un problema de salud pública serio, común, creciente y costoso
2. Desarrollar estrategias nacionales de diabetes que incluyan metas específicas y mecanismos de evaluación de resultados
3. Elaborar e implementar programas nacionales de diabetes
4. Destinar recursos adecuados, apropiados y sostenibles a la prevención y manejo de la diabetes
5. Desarrollar e implementar un modelo de atención integral de la diabetes que incluya educación

Tabla 1.2. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico propuestos por la OMS en 1999.

Tener al menos uno de los siguientes requisitos:	Y tener al menos dos de los siguientes problemas clínicos
- Alteración de la glucemia (hiperglucemia de ayuno, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus) - Resistencia a la insulina demostrada por una captación de glucosa en el cuartil más bajo de la población, bajo condiciones de hiperinsulinemia-euglucemia	- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg) - Hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dl) y/o colesterol HDL bajo ($< 35/39$ mg/dl en hombres y mujeres respectivamente) - Obesidad abdominal (relación cintura/cadera > 0.9 en hombres y 0.85 en mujeres) y/o IMC > 30 kg/m² - Microalbuminuria ≥ 30 mg/g de creatinina en muestra aislada de orina

- Asegurar la disponibilidad de insulina, otros medicamentos y elementos para el autocontrol
- Asegurar que la persona con diabetes pueda adquirir los conocimientos y habilidades necesarias para cuidarse a sí misma
- Desarrollar organizaciones nacionales que alerten a la comunidad sobre la importancia de la diabetes y la involucren en los programas
- Desarrollar un sistema de información que permita evaluar la calidad de la atención prestada
- Promover alianzas estratégicas entre todas las organizaciones involucradas en el cuidado de la diabetes

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2

La prevención de la diabetes y sus complicaciones implica un conjunto de acciones adoptadas para evitar su aparición o progresión.

Esta prevención se puede realizar en tres niveles:

Prevención primaria

Tiene como objetivo evitar la enfermedad. En la práctica es toda actividad que tenga lugar antes de la manifestación de la enfermedad con el propósito específico de prevenir su aparición.

Se proponen dos tipos de estrategias de intervención primaria:

- En la población general para evitar y controlar el establecimiento del síndrome metabólico como factor de riesgo tanto de diabetes como de enfermedad cardiovascular. Varios factores de riesgo cardiovascular son potencialmente modificables tales como obesidad, sedentarismo, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y nutrición inapropiada. Puesto que la probabilidad de beneficio individual a corto plazo es limitada, es necesario que las medidas poblacionales de prevención sean efectivas a largo plazo.

Las acciones de prevención primaria deben ejecutarse no sólo a través de actividades médicas, sino también con la participación y compromiso de la

comunidad y autoridades sanitarias, utilizando los medios de comunicación masivos existentes en cada región (radio, prensa, TV, etcétera).

- En la población que tiene un alto riesgo de padecer diabetes para evitar la aparición de la enfermedad. Se proponen las siguientes acciones:

- Educación para la salud principalmente a través de folletos, revistas, boletines, etcétera.
- Prevención y corrección de la obesidad promoviendo el consumo de dietas con bajo contenido graso, azúcares refinados y alta proporción de fibra
- Precaución en la indicación de fármacos diabéticos como son los corticoides
- Estimulación de la actividad física

Prevención secundaria

Se hace principalmente para evitar las complicaciones, con énfasis en la detección temprana de la diabetes como estrategia de prevención a este nivel.

Tiene como objetivos:

- Procurar la remisión de la enfermedad, cuando ello sea posible.
 - Prevenir la aparición de complicaciones agudas y crónicas
 - Retardar la progresión de la enfermedad.
- Las acciones se fundamentan en el control metabólico óptimo de la diabetes.

Prevención terciaria

Está dirigida a evitar la discapacidad funcional y social y a rehabilitar al paciente discapacitado.

Tiene como objetivos:

- Detener o retardar la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad
- Evitar la discapacidad del paciente causada por etapas terminales de las complicaciones como insuficiencia renal, ceguera, amputación, etcétera.
- Impedir la mortalidad temprana

Las acciones requieren la participación de profesionales especializados en las diferentes complicaciones de la diabetes.

Capítulo 2

Clasificación de la diabetes mellitus *

Los nuevos criterios para el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus (DM) fueron desarrollados casi simultáneamente por un comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La clasificación de la DM se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la cual se encuentra la persona. Esto se describe gráficamente como una matriz donde en un eje figuran los tipos de DM y en el otro las etapas (Figura 1).

Clasificación etiológica de la DM

La clasificación de la DM contempla cuatro grupos:

- Diabetes tipo 1 (DM1)
- Diabetes tipo 2 (DM2)
- Otros tipos específicos de diabetes
- Diabetes gestacional (DMG)

Con frecuencia las personas con DM2 llegan a requerir insulina en alguna etapa de su vida y, por otro lado, algunos DM1 pueden progresar lentamente o tener períodos largos de remisión sin requerir la terapia insulínica. Por ello se eliminaron los términos no insulino e insulino dependientes para referirse a estos dos tipos de DM.

En la **DM1** las células beta se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir alrededor de la pubertad, cuando ya la función se ha perdido en alto grado y la insulino terapia es necesaria para que el paciente sobreviva.

Sin embargo, existe una forma de presentación de lenta progresión que inicialmente puede no requerir insulina y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen aquellos casos denominados por algunos como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Recientemente se ha reportado una forma de diabetes tipo 1 que requiere insulina en forma transitoria y no está mediada por autoinmunidad.

La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune pero existen casos de DM1 de origen idiopático, donde la medición de los anticuerpos conocidos da resultados negativos. Por lo tanto, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), antitirosina fosfatasa (IA-2) y antiinsulina; su detección permite subdividir la DM1 en:

- A. Autoinmune
- B. Idiopática

La **DM2** se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentada en niños y adolescentes obesos. Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM2 se puede subdividir en:

Figura 2.1. Clasificación de la diabetes mellitus con base en tipos y etapas.

ETAPAS	Normo-glucemia	Hiperglucemia			
		Glucemia alterada de ayuno (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG)	Diabetes mellitus		
TIPO	Regulación normal de la glucosa		No insulino-requiriente (DM-NIR)	Insulino-requiriente para control (DM-IRC)	Insulino-requiriente para sobrevivir (DM-IRS)
DM tipo 1	←-----	-----	-----→		
DM tipo 2	←-----	-----	-----→		
Otros tipos	←-----	-----	-----→		
Diabetes gestacional	←-----	-----	-----→		

* (Versión 2000)

- A. Predominantemente insulinoresistente con deficiencia relativa de insulina
- B. Predominantemente con un defecto secretor de la insulina con o sin resistencia a la insulina

El tercer grupo lo conforma un número considerable de patologías específicas que se enumeran en la Tabla 2.1. La diabetes mellitus gestacional (DMG) constituye el cuarto grupo. Esta se define como una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Se aplica independientemente de si se requiere o no insulina, o si la alteración persiste después del embarazo y no excluye la posibilidad de que la alteración metabólica haya estado presente antes de la gestación.

Etapas de la DM

La DM se entiende como un proceso de etiologías variadas que comparten manifestaciones clínicas comunes. La posibilidad de identificar la etapa en la que se encuentra la persona con DM facilita las estrategias de manejo.

Estas etapas son:

- A. Normoglucemia. Cuando los niveles de glucemia son normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a DM ya han comenzado e inclusive pueden ser reconocidos en algunos casos. Incluye aquellas personas con alteración potencial o previa de la tolerancia a la glucosa.
- B. Hiperglucemia. Cuando los niveles de glucemia

superan el límite normal. Esta etapa se subdivide en:

- a. Regulación alterada de la glucosa (incluye la glucemia de ayuno alterada y la intolerancia a la glucosa)
- b. Diabetes mellitus, que a su vez se subdivide en:
 - i. DM no insulino-requiriente
 - ii. DM insulino-requiriente para lograr control metabólico
 - iii. DM insulino-requiriente para sobrevivir (verdadera DM insulino-dependiente)

Una vez identificada la etapa (Figura 2.1), la persona puede o no progresar a la siguiente o aun retroceder a la anterior.

Por el momento no se dispone de marcadores específicos y sensibles para detectar la DM2 y la DMG en la etapa de normoglucemia. La detección de DM1 en esta etapa se basa en la combinación de análisis genéticos e inmunológicos que todavía se restringen al nivel de investigación clínica. Las etapas que le siguen se refieren al estado de hiperglucemia que se define con base en los criterios diagnósticos de DM (ver capítulo 4). La distinción del paciente no insulino-requiriente (NIR), insulino-requiriente para control (IRC) e insulino-requiriente para sobrevivir (IRS) se basa en la apreciación clínica, aunque existen algunos indicadores de falla de la célula beta como la falta de respuesta del péptido de conexión (péptido C) a diferentes estímulos.

A continuación presentamos un par de ejemplos que ilustran la forma de combinar el tipo de DM con la etapa en cada caso, con base en la Figura 2.1:

Tabla 2.1. Otros tipos específicos de DM.

Defectos genéticos de la función de la célula beta	Defectos del cromosoma 20, HNF-4alfa (antes MODY 1), del cromosoma 7, glucoquinasa (antes MODY 2), del cromosoma 12, HNF-1alfa (antes MODY 3), del DNA mitocondrial y otros
Defectos genéticos en la acción de la insulina	Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipo-atrófica y otros
Enfermedades del páncreas exocrino	Pancreatitis, trauma del páncreas, pancreatectomía, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otros
Endocrinopatías	Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma y otros
Inducida por drogas o químicos	Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas betaadrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón y otros
Infecciones	Rubéola congénita, citomegalovirus y otros
Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente	Síndrome del "hombre rígido" ("stiff-man syndrome"), anticuerpos contra el receptor de la insulina y otros
Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence Moon Beidel, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader Willi y otros

Ejemplo 1. Un adulto obeso cuya diabetes se diagnosticó a los 35 años y que al comienzo se trató con dieta y antidiabéticos orales pero actualmente ha perdido peso y está requiriendo insulina para obtener glucemias adecuadas, debe ser clasificado como DM2 en etapa insulino-requiriente para control (DM2-IRC)

Ejemplo 2. Un joven de 22 años con una diabetes de

dos años de evolución, quien nunca ha sido obeso y que actualmente tiene glucemias inadecuadas a pesar de dosis altas de una sulfonilurea pero aún no presenta cetosis, puede ser clasificado como una DM1 de lenta progresión en etapa insulino-requiriente para control (DM1-IRC). Sin embargo, para tener la certeza de que se trata de una DM1 habría que medir los anticuerpos.

Capítulo 3

Definición y diagnóstico de la diabetes mellitus y otros problemas metabólicos asociados a regulación alterada de la glucosa *

¿Cómo se define la diabetes mellitus?

El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina

¿Cómo se diagnostica la DM?

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios:

1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l). En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.
3. Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia

igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales dos y tres. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM, es aconsejable hacer controles periódicos hasta que se aclare la situación. En estas circunstancias el clínico debe tener en consideración factores adicionales como edad, obesidad, historia familiar, comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica.

¿En qué consiste una prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG)?

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) consiste en la medición de la glucemia dos horas después de dar una carga oral de 75 gramos de glucosa. Las mediciones intermedias durante la PTOG no se recomiendan en forma rutinaria. Por este motivo se eliminó el término "curva de tolerancia a la glucosa".

¿Cuáles son las condiciones para realizar una PTOG?

Para la realización de la PTOG la persona debe ingerir 75 gramos de glucosa diluidos en 300 ml de agua con o sin sabor, a temperatura ambiente, en un período no mayor de cinco minutos. Además debe reunir las siguientes condiciones:

- Ayuno de ocho a 14 horas (se puede tomar agua)
- Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (consumo mínimo de 150 gramos de hidratos de carbono al día). La evidencia reciente

Tabla 3.1. Criterios para el diagnóstico de DM, utilizando diferentes muestras de sangre y diferentes unidades de medida (18 mg/dl = 1 mmol/L).

Diagnóstico Diabetes Mellitus	Glucemia ayunas		Glucemia en PTOG	
	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L
Plasma o suero venoso ⁽¹⁾	≥ 126	≥ 7	≥ 200	≥ 11.1
Sangre total venosa	≥ 110	≥ 6.1	≥ 180	≥ 10
Plasma capilar	≥ 126	≥ 7	≥ 220	≥ 12.2
Sangre total capilar	≥ 110	≥ 6.1	≥ 200	≥ 11.1

(1) El plasma o suero debe separarse mediante centrifugación tan pronto se recoja la muestra de sangre para evitar la glicólisis que puede dar lugar a subestimar la glucemia. Si esto no es posible, la muestra debe conservarse entre 0 y 4 °C hasta la separación del plasma o suero. La adición de fluoruro de sodio no previene totalmente la glicólisis.

* (Actualización 2006)

sugiere que es conveniente consumir la noche anterior una comida con un contenido razonable de carbohidratos (30-50 g)

- Evitar cambios en la actividad física habitual durante los tres días precedentes
- Durante la prueba debe mantenerse en reposo y sin fumar
- Es preferible que no tenga una infección u otra enfermedad intercurrente. De lo contrario, debe quedar consignada en el informe de la prueba
- Debe interrumpir el consumo de medicamentos que pudieran alterar los valores de la glucemia mínimo 12 horas previas a la realización de la prueba. De lo contrario, deben quedar consignados en el informe de la prueba
- La PTOG no se debe practicar en pacientes con VIH positivo que estén recibiendo inhibidores de proteasas por el alto número de resultados de glucemia falsamente positivos.

En niños la PTOG rara vez se utiliza, pero cuando se requiere la carga de glucosa se calcula con base en 1.75 g por kg de peso sin exceder 75 g en total.

¿Cuál es la mejor prueba para el tamizaje de DM?

La glucemia en ayunas es la prueba más sencilla para el tamizaje oportunístico de DM en personas asintomáticas que por algún motivo acuden a un servicio de salud. Sin embargo, la prueba de oro para el tamizaje de diabetes en estudios poblacionales sigue siendo la medición de la glucemia 2 horas post carga de glucosa (véase PTOG). Es muy importante tener en cuenta que una prueba de tamizaje solo indica una alta probabilidad de tener DM y debe ser confirmada con una prueba diagnóstica.

Actualmente se han desarrollado algunos cuestionarios sencillos cuyo puntaje permite establecer la probabilidad de tener diabetes y se pueden utilizar como pruebas de tamizaje siempre y cuando se hallan validado localmente.

¿A quién se le debe practicar una prueba de tamizaje para DM?

1. Cada tres años a las personas mayores de 45 años
2. Una vez al año a las personas que tengan uno o más de los factores de riesgo que se mencionan a continuación:
 - IMC mayor de 27 kg/m² o menos si hay obesidad abdominal
 - Familiares diabéticos en primer grado de consanguinidad
 - Procedencia rural y urbanización reciente
 - Antecedentes obstétricos de DMG y/o de hijos macrosómicos (peso al nacer > 4 kg)

- Menor de 50 años con enfermedad coronaria
- Hipertenso con otro factor de riesgo asociado
- Triglicéridos mayores de 150 mg/dl con HDL menor de 35 mg/dl
- Alteración previa de la glucosa
- Diagnóstico de síndrome metabólico

¿En qué consiste la "Hiperglucemia intermedia"?

El término prediabetes se ha revivido para catalogar a las personas que no reúnen los criterios para el diagnóstico de diabetes pero cuyos resultados no son normales en las pruebas diagnósticas. Estas personas tienen un riesgo alto de desarrollar diabetes y también se encuentran en un riesgo mayor de tener un evento cardiovascular cuando se comparan con las personas que tienen la glucemia normal, especialmente si tienen también otros componentes del síndrome metabólico. Algunos expertos en este tema prefieren el término "disglucemia" o inclusive el más descriptivo de "alteración en la regulación de la glucosa".

La condición prediabética más reconocida es la intolerancia a la glucosa (ITG) que se diagnostica mediante una PTOG (ver tabla 3.2). Las personas con ITG tienen un riesgo alto de desarrollar diabetes cuya magnitud depende de las características étnicas y ambientales de la población. Este riesgo se puede reducir hasta en un 50% con intervenciones dirigidas a cambiar el estilo de vida y hasta un 62% con medicamentos, por lo cual ha cobrado importancia la identificación de estos individuos para involucrarlos en programas de prevención primaria de diabetes.

Actualmente también se reconoce la glucemia de ayuno alterada (GAA) como otra condición prediabética. Para algunas Asociaciones como la ADA, los nuevos criterios para diagnosticar GAA (ver tabla 3.2.) tienen la sensibilidad y la especificidad suficientes para incluir también a las personas con ITG, por lo que se hace innecesario practicar una PTOG. Sin embargo, la OMS y la IDF recomiendan que a toda persona con GAA se le practique una PTOG para establecer si ya tiene ITG o inclusive diabetes. Esto se basa en que las personas con ITG probablemente se encuentran en una etapa más avanzada de prediabetes, tienen mayor riesgo cardiovascular (la glucemia post-carga de glucosa es un mejor predictor del riesgo cardiovascular en estados prediabéticos) y constituyen un grupo en el que se puede prevenir o retardar la aparición de diabetes con base en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados. Todavía no está claro si esto se puede extrapolar a las personas con GAA. La presencia de GAA e ITG confieren a la persona un riesgo todavía mayor de desarrollar diabetes.

La GAA, la ITG y la diabetes forman parte del síndrome metabólico y la presencia de diabetes incrementa significativamente el riesgo cardiovascular de éstos individuos. A la inversa, la presencia del sín-

Tabla 3.2. Criterios para el diagnóstico de trastornos de la regulación de la glucosa utilizando plasma o suero venoso ⁽¹⁾.

En esta tabla no se incluye la diabetes mellitus.

Diagnóstico	Glucemia ayunas		Glucemia PTOG	
	mg/dl	Mmol/L	mg/dl	mmol/L
Regulación normal	< 100	< 5.6	< 140	< 7.8
Glucemia de ayuno alterada (GAA)	100-125	5.6-6.9	No aplica	
Intolerancia a la glucosa (ITG)	No aplica		140-199	7.8-11

(1) El plasma o suero debe separarse mediante centrifugación tan pronto se recoja la muestra de sangre para evitar la glicólisis que puede dar lugar a subestimar la glucemia. Si esto no es posible, la muestra debe conservarse entre 0 y 4 °C hasta la separación del plasma o suero. La adición de fluoruro de sodio no previene totalmente la glicólisis.

drome metabólico en personas con diabetes también aumenta significativamente su riesgo cardiovascular.

¿En qué consiste el síndrome metabólico?

El síndrome fue descrito originalmente bajo el nombre de síndrome X, en individuos aparentemente sanos y con peso normal ubicados en el cuartel más alto de resistencia a la insulina de la distribución normal y por consiguiente con niveles séricos de insulina y de triglicéridos más altos, y de colesterol HDL más bajo. Además tenían cifras de presión arterial sistólica y diastólica más elevadas y, eventualmente desarrollaban también alteraciones en la regulación de la glucemia y algunos otros cambios metabólicos e inflamatorios proaterogénicos cuya lista ha ido creciendo. Posteriormente se han propuesto varios criterios para establecer y definir los componentes de lo que actualmente se denomina el síndrome metabólico (SMet) hasta llegar a los que propuso recientemente la IDF con la participación de expertos que colaboraron en la elaboración de las definiciones

previas como la de la OMS, del EGIR y del ATPIII. El principal cambio ha sido la preponderancia de la obesidad abdominal como componente principal del SMet, basada en que tienen mayor peso en los análisis de factores confirmatorios y en que la mayoría de los productos secretados por la grasa visceral contribuyen a aumentar la resistencia a la insulina, incluyendo la disminución de los niveles de adiponectina. En la tabla 3.3 se enumeran los criterios para el diagnóstico del SMet. Múltiples estudios de cohorte han demostrado que estas personas tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes y de tener un evento cardiovascular.

¿Cómo se diagnostica la diabetes mellitus gestacional?

El diagnóstico de DMG es uno de los pocos aspectos en los que aún persiste discrepancia entre los criterios de la OMS, los de la ADA y los de grupos de expertos en el tema (ver Tabla 3.4.).

La OMS propone que se utilicen en la mujer embara-

Tabla 3.3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico propuestos por la IDF. Se hace el diagnóstico cuando hay obesidad abdominal y dos o mas componentes adicionales

Componentes	Medida	Punto de corte
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura	≥ 90cm en hombres
		≥ 80cm en mujeres
Triglicéridos altos	Triglicéridos	≥ 150 mg/dl o tto
Colesterol HDL bajo	CHDL	< 40 mg/dl en hombres
		< 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial alta	PA sistólica	≥130 mmHg o tto
	PA diastólica	≥85 mmHg o tto
Alteración en la regulación de la glucemia	Glucemia	≥100 mg/dl en ayunas
		≥140 mg/dl en PTOG
		Incluye diabetes

Tabla 3.4. Criterios diagnósticos de DMG según las diferentes fuentes mencionadas en el texto. Los valores están en mg/dl (para convertir a mmol/l divídalos por 18).

	Criterios de O'Sullivan y Mahan			Criterios de OMS	
	Tamizaje (1)	Curva tolerancia glucosa (2)		Original	GTDE ALAD
		Original	4 taller		
Carga glucosa	50 g	100 g	100 g	75 g	75 g
Glucemia ayunas		≥105	≥95	≥126 (3)	≥105
1 hora	≥140	≥190	≥180		
2 horas		≥165	≥155	≥140	≥140
3 horas		≥145	≥140		

(1) Si el resultado de la pesquisa es anormal, se debe practicar una curva de tolerancia oral con 100 g de glucosa

(2) Con dos o más valores anormales se hace el diagnóstico de DMG

(3) El significado de GAA (110 -125 mg/dl) durante embarazo todavía no ha sido establecido. Toda mujer embarazada con GAA debe ser sometida a una carga de 75 g de glucosa.

zada los mismos procedimientos de diagnóstico de DM que se emplean en el resto de las personas, y que toda mujer que reúna los criterios diagnósticos de ITG o DM sea considerada y manejada como DMG. Su valor predictivo ha sido validado principalmente con relación a morbilidad perinatal.

La ADA mantiene los criterios de O'Sullivan y Mahan que se basan en una prueba de tamizaje y una prueba confirmatoria con carga oral de glucosa (PTOG) que debe realizarse siempre que la prueba de tamizaje resulte anormal. Su valor predictivo ha sido validado principalmente con relación al riesgo postparto de DM en la madre. Los criterios diagnósticos de O'Sullivan con la PTOG fueron modificados en el cuarto taller (IV works-

hop). El Grupo de Trabajo de Diabetes y Embarazo (GTDE) de la ALAD ha recomendado utilizar los criterios diagnósticos de la OMS, excepto que la glucemia en ayunas se considera diagnóstica de DMG si es igual o superior a 105 mg/dl en dos o más ocasiones. En el presente documento se adoptan los criterios del GTDE aunque conviene considerar la conveniencia de medir la glucemia dos horas postcarga de glucosa en toda mujer gestante con glucemia en ayunas igual o mayor a 95 mg/dl.

Se recomienda investigar DMG en toda mujer que se encuentre entre las semanas 24 y 28 de embarazo, especialmente si tiene alguno de los factores de riesgo anotados en la sección de tamizaje.

Capítulo 4

Control clínico y metabólico de la DM2 *

¿Cuáles son las ventajas del control clínico y metabólico de la DM?

El control de la DM elimina los síntomas, evita las complicaciones agudas y disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares. Al combinarlo con el control de otros problemas asociados como la hipertensión arterial y la dislipidemia, también previene las complicaciones macrovasculares.

¿Cuándo se logra un buen control clínico y metabólico de la DM?

Para lograr un buen control de la DM2 se deben alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen a establecer el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glucemia y la hemoglobina glucosilada, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones. Por consiguiente las metas que se presentan en las tablas son en cierta medida arbitrarias y se han establecido con base en criterios de riesgo-beneficio al considerar los tratamientos actuales, pero pueden cambiar con los resultados de nuevos estudios.

Se han colocado como niveles "adecuados" aquéllos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se consideran de bajo riesgo. Niveles "inadecuados" son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto.

¿Cuándo se alcanza un buen control glucémico?

Se podría suponer que si una persona logra reducir sus glucemias por debajo de los niveles diagnósticos de DM, cesaría el riesgo de microangiopatía y si las logra colocar por debajo del nivel diagnóstico de ITG se reduciría significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares.

Estudios como el UKPDS y el DCCT mostraron que la relación entre la hemoglobina glucosilada estable (A1c) y el riesgo de complicaciones es lineal, sin que se pueda identificar un nivel donde el riesgo desaparezca. Por ahora los valores "normales" siguen siendo la meta óptima, a pesar de que no se han podido mantener en ningún estudio hasta el momento. En la Tabla 4.1. se describen las metas actuales para el control de la glucemia y la A1c.

¿Cuáles son los mejores métodos para evaluar el control de la glucemia?

a. Automonitoreo

El automonitoreo en sangre capilar utilizando tirillas reactivas y un glucómetro para su lectura es el método ideal. Su resultado se suele identificar como "glucometría" para diferenciarlos de la glucemia medida en el laboratorio. Se recomienda hacer glucometrías diarias y a diferentes horas (pre y/o postprandiales) según criterio médico. El automonitoreo es especialmente útil para conocer el comportamiento de la glucemia en los períodos postprandiales y en las horas de la tarde y la noche, cuando el paciente no tiene acceso fácil al laboratorio. Sin embargo, su costo y necesidad

Tabla 4.1. Metas para el control de los parámetros de control glucémico a la luz de la evidencia actual. Los valores de glucemia están en mg/dl (para convertir a mmol/l divídalos por 18).

Nivel	Normal	Adecuado	Inadecuado
Riesgo complicaciones crónicas		bajo	alto
Glucemia ayunas	<100 ⁽¹⁾	70 - 120	≥ 120
Glucemia 1-2 horas postprandial	<140	70 -140 ⁽²⁾	≥ 140
A1c (%)	< 6 ⁽³⁾	<6,5 ⁽⁴⁾	≥ 7 ⁽⁴⁾

(1) El riesgo de hipoglucemia aumenta significativamente cuando se mantienen niveles dentro del rango de una persona no diabética mediante el uso de hipoglucemiantes y debe evitarse en adultos mayores permitiendo metas menos estrictas.

(2) La reducción a límites normales de la glucemia post-prandial suele tener menor riesgo de hipoglucemia por lo cual es también una meta adecuada

(3) La A1c normal también se puede definir como el valor promedio para la población no diabética de referencia. + 2 desviaciones estándar usando el método de referencia del DCCT es 6.1%

(4) Con los nuevos tratamientos ya es posible obtener y quizás mantener una HbA1c casi normal. Aunque todas las Asociaciones Internacionales de Diabetes concuerdan en que se debe tratar de alcanzar esta meta, la mayoría propone que se baje a menos de 7% y que un valor mas alto ya obliga a actuar para iniciar o cambiar una terapia.

* (Actualización 2006)

de educación y entrenamiento pueden volverlo difícil de aplicar en algunos lugares.

b. *Monitoreo en el laboratorio*

Toda persona con DM2 que no pueda practicar el automonitoreo debería medirse la glucemia una vez por semana o al menos una vez por mes. Se puede requerir una frecuencia mayor si no se logra un control adecuado, lo cual puede ser un motivo para recurrir al automonitoreo.

c. *Monitoreo ambulatorio continuo*

Es una forma de conocer las variaciones de la glucemia durante 24 horas y hasta por 3 días, mediante la colocación de un sensor que mide la glucosa en el líquido intersticial y la convierte en valores equivalentes de glucemia. El equipo necesario para poder efectuar la medición y el almacenamiento de los datos tiene un costo alto, por lo cual su utilización es limitada. Puede ser especialmente útil en personas con diabetes lábil, con insulino terapia intensiva de difícil ajuste y/o con hipoglucemias frecuentes y asintomáticas.

¿Todo paciente con DM2 debería practicar el automonitoreo?

Se debe motivar a toda persona con DM2 para que utilice el automonitoreo regularmente y se debe apoyar todo esfuerzo tendiente a facilitar la disponibilidad de glucómetro y tirillas al menor costo posible.

El automonitoreo es indispensable en las personas con DM2 embarazadas y/o que están utilizando insulina. La frecuencia depende de la intensidad de la insulino terapia y se resume en la tabla 4.2.

En las personas que están en tratamiento con antidiabéticos orales, la frecuencia depende de la estabilidad e intensidad del manejo. Se recomienda mínimo una vez a la semana y se debe intensificar cuando:

- Se inicia un nuevo tratamiento
- Se cambia la medicación o la dosis
- La A1c se encuentra por fuera de la meta
- Se presenta una enfermedad intercurrente
- Se presentan hipoglucemias frecuentes y/o sin aviso

¿Son intercambiables los diferentes métodos para medir proteínas glucosiladas?

Los estudios que han establecido las metas para la prevención de complicaciones crónicas como el DCCT y el UKPDS utilizaron la hemoglobina A1c medida por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Actualmente existen métodos más sencillos que han sido calibrados con base en el método de referencia del estudio DCCT y pueden ser utilizados. Es recomendable que el laboratorio informe el método utilizado en la medición de la A1c y si se trata de un método calibrado con el método de referencia del estudio

Tabla 4.2. Frecuencia sugerida para el automonitoreo de la glucemia en personas con DM2 que están utilizando insulina.

Tipo de Insulinoterapia	Frecuencia diaria mínima
Basal	1 (ayunas)
Convencional	2 (preprandiales)
Intensiva	≥3 (pre y post-prandiales)

Tabla 4.3. Equivalencias aproximadas entre la A1c y el promedio de glucemias medidas durante 24 horas.

Promedio glucemias (mg/dl)	A1c (%)
345	12
310	11
275	10
240	9
205	8
170	7
135	6

DCCT. Para conocer si un determinado método está estandarizado y cuáles son sus limitaciones, se puede consultar con el National Glycohemoglobin Standardization Program (www.missouri.edu/~diabetes/ngsp). La A1c es generalmente dos puntos inferior a la hemoglobina glucosilada total (A1) que incluye fracciones inestables, pero la diferencia puede ser mayor y por lo tanto no hay buena concordancia entre las dos pruebas.

La fructosamina mide la glucosilación de la albúmina cuya vida media es más corta, pero su correlación con las complicaciones crónicas no ha sido establecida.

¿Con qué frecuencia debe medirse la A1c?

La A1c se debe determinar cada tres o cuatro meses, especialmente si no está bien controlada. En pacientes con una diabetes estable debe medirse al menos dos veces al año. En la Tabla 4.3. se establecen las equivalencias aproximadas entre la A1c y el promedio de glucemias cuando se hacen múltiples mediciones diarias.

¿Cuándo se alcanza un buen control de los lípidos?

Toda persona con diabetes debe tratar de mantener el nivel más bajo posible de colesterol LDL (cLDL) y de triglicéridos y el nivel más alto posible de colesterol HDL (cHDL). Las metas e indicaciones para iniciar tratamiento farmacológico se describen en detalle en el capítulo 15.

En términos generales, ninguna persona con diabetes debería tener un cLDL por encima de 130 mg/dl (3.4 mmol/L) ni unos triglicéridos por encima de 200 mg/dl (2.3 mmol/L). Sin embargo, en los casos en que la A1c esté alta, la diabetes tenga una larga duración, se acompañe de algún otro factor de riesgo cardiovascular y/o el riesgo coronario calculado sea mayor del 20% a 10 años, se recomienda bajar estos niveles a menos de 100 (2.6 mmol/L) y 150 mg/dl (1.7 mmol/L) respectivamente. Esto suele ocurrir en un alto porcentaje de los pacientes mayores de 40 años.

¿Con qué frecuencia se debe medir el perfil de lípidos?

A toda persona con diabetes se le debe medir un perfil de lípidos anual o con mayor frecuencia si el resultado no es adecuado y/o está bajo tratamiento. Se debe medir en ayunas para evitar el efecto de la comida sobre los triglicéridos. El colesterol LDL se calcula restando del colesterol total el colesterol HDL y la quinta parte del valor de triglicéridos, siempre y cuando éstos no sean mayores de 400 mg/dl (fórmula de Friedewald). El colesterol no-HDL se calcula restando el cHDL del colesterol total una vez que se ha alcanzado la meta de cLDL, y puede ser útil para establecer si el exceso de triglicéridos se encuentra en fracciones lipoproteicas aterogénicas y por consiguiente conviene tratarlo. El colesterol no-HDL no debe exceder 30 mg/dl por encima de la meta de cLDL (por ejemplo no debe ser mayor de 130 mg/dl si la meta de cLDL es de 100 mg/dl).

¿Cuál es el peso que debería tener una persona con DM?

La OMS ha establecido que una persona es obesa cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor de 30 kg/m² y tiene sobrepeso cuando el IMC está entre 25 y 29.9 kg/m². El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros elevada al cuadrado. Idealmente toda persona con diabetes debería tratar de mantener su IMC en el rango normal (menor de 25 kg/m²). Sin embargo, se puede considerar un IMC menor de 27 kg/m² como una meta intermedia que equivale a tener un sobrepeso menor del 20%.

¿Cuál es la circunferencia de la cintura que debería tener una persona con DM?

Prácticamente toda persona con un IMC mayor de 30 kg/m² tiene exceso de grasa visceral y por consiguiente se puede considerar que tiene también obesidad abdominal. Las personas con un IMC inferior y aún en el rango normal, pueden tener exceso de grasa de predominio visceral (obesidad abdominal) que se puede identificar mediante la medición de la circunferencia de la

cintura. Este procedimiento debe hacerse con el sujeto de pies, colocando la cinta métrica alrededor de la cintura en posición paralela al piso y pasando por el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca de ambos lados. La medida se debe tomar dos veces mientras el sujeto se encuentra al final de la espiración normal. En población latinoamericana se considera que hay obesidad abdominal cuando la circunferencia de la cintura es igual o mayor a 90cm en hombres y 80cm en mujeres. La obesidad abdominal es el principal criterio para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico (ver capítulo 3)

¿Cuál es la presión arterial que debería tener una persona con DM?

La OMS sigue considerando hipertensa a la persona que tenga una presión arterial (PA) superior a 140/90 mmHg. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio de lograr presiones arteriales diastólicas de 80 mmHg o menos en personas con DM. Con relación a la presión arterial sistólica todavía no hay suficiente evidencia para establecer un nivel óptimo en personas con diabetes. La OMS y el National Joint Committee (NJC) en su sexto informe sugieren que se considere como PAS "óptima" un valor inferior a 120 mmHg para la población general. En la mayoría de las guías actuales se propone que toda persona con DM mantenga su PA por debajo de 130/80 mmHg y esta sigue siendo la recomendación de la ALAD.

Las metas e indicaciones para iniciar tratamiento farmacológico se describen en detalle en el capítulo 14.

¿Cuál es el nivel más adecuado de microalbuminuria?

En la mayoría de las personas que no tienen diabetes no se detecta albúmina en la orina. Un valor igual o superior a 30 mg en orina de 24 horas indica presencia de daño renal (ver capítulo sobre neuropatía) y actualmente se considera también como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en personas con diabetes. Sin embargo algunos estudios han demostrado que niveles inferiores al mencionado ya indican la presencia de disfunción endotelial. Actualmente se recomienda medir la microalbuminuria en una muestra aislada de orina, preferiblemente la primera de la mañana, y el resultado se debe reportar con relación a la creatinuria a manera de índice. El índice microalbuminuria/creatinuria se considera anormal a partir de 30 mg/gm y equivale a los 30 mg de albuminuria en orina de 24 horas. Como medida inicial de tamizaje, la microalbuminuria se puede medir utilizando tirillas o pasti-

llas reactivas, pero siempre se debe confirmar con un método cuantitativo estandarizado.

Protocolo de control clínico y de laboratorio

El objetivo de este protocolo es permitir la evaluación inicial y periódica del paciente diabético en sus aspec-

tos clínicos, metabólicos y psicosociales. En la Tabla 4.4. se detalla la frecuencia con la cual se deben realizar los componentes más importantes de esta evaluación. Algunos de los parámetros pueden requerir controles más frecuentes para evaluar el efecto del tratamiento. Los exámenes complementarios sólo son necesarios si ya se detecta una anormalidad y por consiguiente no están incluidos en esta tabla.

Tabla 4.4. Protocolo para el seguimiento de la persona adulta con diabetes.

Procedimiento	Inicial	Cada 3 o 4 meses (1)	Anual
Historia clínica completa	X		
Actualización datos historia clínica			X
Evolución de problemas activos y nuevos eventos		X	
Examen físico completo	X		X
Talla	X		
Peso e IMC	X	X	X
Circunferencia de cintura	X	X	X
Presión arterial	X	X	X
Pulsos periféricos	X		X
Inspección de los pies	X	X	X
Sensibilidad pies (vibración, monofilamento)	X		X
Reflejos aquiliano y patelar	X		X
Fondo de ojo con pupila dilatada o fotografía no midriática de retina	X		X (3)
Agudeza visual	X		X
Examen odontológico	X		X
Glucemia	X	X	X
A1c	X	X	X
Perfil lipídico	X		X
Parcial de orina	X		X
Microalbuminuria	X		X
Creatinina	X		X
Electrocardiograma	X		X
Prueba de esfuerzo (2)	X		?
Ciclo educativo	X		X
Reforzamiento de conocimientos y actitudes		X	
Evaluación psicosocial	X		X

- (1) Toda persona con diabetes debe ser controlada al menos cada tres o cuatro meses pero puede ser más frecuente si el caso lo requiere, por ejemplo, cuando se está haciendo ajustes en las dosis de los medicamentos para lograr un mejor control metabólico (la HbA1c se sigue midiendo cada tres o cuatro meses)
- (2) Se recomienda en personas mayores de 35 años, especialmente si van a iniciar un programa de ejercicio intenso. No hay evidencia que indique la frecuencia de este examen.
- (3) Estudios de costo-beneficio sugieren que el examen oftalmológico se repita cada dos años cuando es normal

Capítulo 5

Educación de la persona con DM2 *

La DM es una enfermedad crónica que compromete todos los aspectos de la vida diaria de la persona que la padece. Por consiguiente, el proceso educativo es parte fundamental del tratamiento del paciente diabético. Este facilita alcanzar los objetivos de control metabólico, que incluyen la prevención de las complicaciones a largo plazo, y permite detectar la presencia de la enfermedad en el núcleo familiar o en la población en riesgo. Gracias al proceso educativo, la persona con DM se involucra activamente en su tratamiento y puede definir los objetivos y medios para lograrlos de común acuerdo con el equipo de salud.

Propósitos básicos del proceso educativo

- a) Lograr un buen control metabólico
- b) Prevenir complicaciones
- c) Cambiar la actitud del paciente hacia su enfermedad
- d) Mantener o mejorar la calidad de vida
- e) Asegurar la adherencia al tratamiento
- f) Lograr la mejor eficiencia en el tratamiento teniendo en cuenta costo-efectividad, costo-beneficio y reducción de costos
- g) Evitar la enfermedad en el núcleo familiar

La educación debe hacer énfasis en la importancia de controlar los factores de riesgo asociados que hacen de la diabetes una enfermedad grave. Dichos factores son la obesidad, el sedentarismo, la dislipidemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo. Todos los pacientes tienen derecho a ser educados por personal capacitado. Por lo tanto es necesario formar educadores en el campo de la diabetes. Esta formación se debe impartir preferiblemente a personas que pertenezcan al área de la salud, pero también se le puede dar a miembros de la comunidad que demuestren interés y capacidad para desarrollar este tipo de actividades. Entre ellos se pueden destacar los profesionales de la educación, promotores comunitarios, cuerpos de voluntarios, personas con diabetes, familiares, etcétera. Es importante establecer un régimen de capacitación y de certificación que acredite a los integrantes del equipo de salud como "educadores en diabetes". La DOTA está promoviendo este tipo de actividad formativa en varios centros idóneos de Latinoamérica con un programa

unificado. Debe hacerse una renovación periódica de la certificación con base en los resultados obtenidos en un lapso razonable.

El médico es y debe ser un educador. El mensaje que da en el momento de la consulta es de gran importancia, por esto se recomienda que dedique de tres a cinco minutos de la consulta a los aspectos más importantes de la educación. Si el profesional dispone de enfermeras, nutricionistas, psicólogos, asistentes sociales o personal voluntario entrenado, la enseñanza y la educación pueden alcanzar mayor eficiencia. El médico o la persona responsable del equipo de salud debe identificar a los potenciales educadores y prestarles el apoyo necesario. Si todos los miembros del equipo multidisciplinario de atención diabetológica son educadores en diabetes, el control de la DM puede alcanzar su mayor eficiencia. Los medios masivos de comunicación desempeñan un papel muy importante en el proceso educativo a la comunidad.

Los conocimientos básicos sobre la diabetes, no sólo los relacionados con la patología sino aquéllos referentes a la prevención y a la educación en diabetes, deben ser incorporados a los currículos de las facultades de medicina y ciencias de la salud. Igualmente, es necesario incorporar la educación como política de Estado en los programas nacionales de salud. Se debe adjudicar presupuesto a la educación de las personas con diabetes dentro de los programas oficiales de control y tratamiento de las enfermedades crónicas. Al mismo tiempo conviene buscar los aportes de la industria farmacéutica para este fin.

Es decisión del grupo de consenso de la ALAD promover acciones para educar a las personas con diabetes, a través del Programa de Educación de DM2 en Latinoamérica (PEDNID-LA). Los postulados generales de este programa han sido adoptados por el comité encargado de implementar la misión educativa de la Declaración de las Américas (DOTA).

Los estándares y pautas mínimas para el establecimiento de programas de educación de personas con DM incluyen los siguientes aspectos:

1. Organización

El programa debe tener claramente definidos los objetivos por escrito, debe disponer de los recursos físicos, económicos y humanos necesarios y

* (Versión 2000)

el personal debe tener definidos sus roles y tareas respectivas. El organigrama debe incluir un coordinador, un comité asesor y un grupo docente calificado. Se debe asegurar que el programa se desarrolle en forma regular y sistemática.

2. Población

El programa debe definir a la población que va a educar y sus necesidades, considerando el número potencial de usuarios, tipo de DM, edad, idioma, características regionales, grado de alfabetismo, etcétera.

3. Personal

Debe disponer de un grupo multidisciplinario de atención diabetológica para la implementación de las guías de control y tratamiento de la diabetes. Este puede constituirse en un equipo, unidad o centro de atención diabetológica, de acuerdo con el nivel y personal disponible. La OMS ha establecido los requisitos mínimos para cada uno de los niveles. El equipo básico debe estar conformado al menos por un médico y una nutricionista y/o enfermera, educadora o lego adecuadamente entrenado en educación.

El grupo deber tener un coordinador y reunirse periódicamente como mínimo tres veces al año para evaluar la marcha del programa.

4. Currículo

El contenido del programa de educación debe abarcar los siguientes puntos:

- Informar sobre las características, posibilidades terapéuticas y consecuencias de la enfermedad no tratada o mal tratada
- Hacer énfasis en la importancia del plan de alimentación
- Resolver las inquietudes del paciente que lo alejen de interpretaciones populares distorsionadas
- Hacer énfasis en los beneficios de la actividad física
- Insistir en la educación para la salud induciendo la adquisición de hábitos de vida saludables
- Resaltar los beneficios del automonitoreo insistiendo en la enseñanza de las técnicas adecuadas
- Clarificar acciones puntuales que orienten al paciente y a su familia acerca de cómo prevenir, detectar y tratar las emergencias
- Explicar cómo detectar los síntomas y signos de las complicaciones crónicas, en particular de los pies
- Jerarquizar la importancia de los factores de riesgo cardiovascular habitualmente asociados con su enfermedad
- Considerar factores psicosociales y estrés,

buscar el apoyo social y familiar y orientar sobre el mejor empleo de los sistemas de salud y recursos de la comunidad

- Considerar algunos aspectos especiales como la higiene oral, métodos de anticoncepción y aspectos relacionados con el embarazo

5. Metodología

Las sesiones de educación pueden catalogarse de tipo grupal o individual. Estas últimas están orientadas a crear destrezas en ciertos aspectos puntuales, por ejemplo, el tipo de régimen de alimentación o cantidad y tipo de ejercicio que debe realizar dicha persona en particular, técnicas de automonitoreo, técnicas de aplicación y conservación de la insulina, uso del glucagón, manejo de la diabetes en circunstancias especiales como viajes, fiestas, crisis de hipoglucemia, etcétera.

La acción educativa debe valerse de material audiovisual y escrito con el mayor número de gráficos e ilustraciones. Los programas deben nacer de la realidad de cada región, por lo tanto debe evitarse importar programas de otras partes, que aunque sean de excelente calidad no siempre son aplicables al medio no sólo por su lenguaje sino porque son diseñados para otro ambiente sociocultural.

Algunas pautas claves durante las sesiones de educación son:

- Escuchar las inquietudes del paciente
- Manejar un lenguaje directo, apropiado y con ambientación (autóctono)
- Hacer participar a todo el equipo de salud
- Incorporar a la familia y a su entorno inmediato en el proceso educativo
- Controlar la eficacia y eficiencia de las medidas de educación y de la enseñanza de las destrezas
- Trazar objetivos reales, derivados del conocimiento de la población y de experiencias (metas alcanzables)
- Valorar periódicamente los cambios de actitudes del paciente que reflejan la interpretación y puesta en práctica de las enseñanzas recibidas.

6. Evaluación

Es necesario conformar un comité de evaluación que permita determinar los logros alcanzados. La evaluación utilizará criterios científicos e indicadores de conocimientos, destrezas, actitudes, adherencia y efectos a nivel bioquímico, clínico y económico a corto, mediano y largo plazo. La DOTA está patrocinando un programa de control de calidad de la atención diabetológica (QUALIDIAB) cuya sede está en La Plata (Argentina), pero se ha extendido a varios países de Latinoamérica.

Capítulo 6

Tratamiento no farmacológico de la DM2 *

El tratamiento no farmacológico y en particular la reducción de peso en el obeso, sigue siendo el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de la persona con DM2, incluyendo la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial. Se pueden lograr cambios significativos con una reducción de un 5 a 10% del peso (evidencia nivel 1) y por consiguiente éste debe ser siempre uno de los primeros objetivos del manejo de la diabetes en el paciente con sobrepeso (recomendación A).

El tratamiento no farmacológico comprende tres aspectos básicos: plan de alimentación, ejercicio físico y hábitos saludables.

1. Plan de alimentación

1.1. Características generales

El plan de alimentación es el pilar fundamental del tratamiento de la diabetes. No es posible controlar los signos, síntomas y consecuencias de la enfermedad sin una adecuada alimentación. En líneas generales éste debe tener las siguientes características:

- Debe ser personalizado y adaptado a las condiciones de vida del paciente. Cada individuo debe recibir instrucciones dietéticas de acuerdo con su edad, sexo, estado metabólico, situación biológica (embarazo, etcétera), actividad física, enfermedades intercurrentes, hábitos socioculturales, situación económica y disponibilidad de los alimentos en su lugar de origen (recomendación D).
- Debe ser fraccionado. Los alimentos se distribuirán en cinco a seis porciones diarias de la siguiente forma: desayuno, colación o merienda, almuerzo, colación o merienda, comida o cena y colación nocturna (ésta última para pacientes que se aplican insulina en la noche). Con el fraccionamiento mejora la adherencia a la dieta, se reducen los picos glucémicos postprandiales, y resulta especialmente útil en los pacientes en insulinoterapia (recomendación D).
- La sal deberá consumirse en cantidad moderada (seis a ocho gramos) y sólo restringirse cuando existan enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal) (recomendación D).

- No es recomendable el uso habitual de bebidas alcohólicas (precaución). Cuando se consuman, deben siempre ir acompañadas de algún alimento, ya que el exceso de alcohol puede producir hipoglucemia en personas que utilizan hipoglucemiantes orales o insulina. Está contraindicado en personas con hipertrigliceridemia (contraindicación B).
- Las infusiones como café, té, aromáticas y mate no tienen valor calórico intrínseco y pueden consumirse libremente (recomendación D).
- Los jugos tienen un valor calórico considerable y su consumo se debe tener en cuenta para no exceder los requerimientos nutricionales diarios. Es preferible que se consuma la fruta completa en lugar del jugo (recomendación D). Los jugos pueden tomarse como sobremesa pero nunca para calmar la sed (recomendación D). La sed indica generalmente deshidratación cuya principal causa en una persona con diabetes es hiperglucemia. En estos casos se debe preferir el agua. Las bebidas energéticas contienen azúcar y no se aconsejan tampoco para calmar la sed (precaución).
- Es recomendable el consumo de alimentos ricos en fibra soluble. Dietas con alto contenido de fibra especialmente soluble (50 g/día) mejoran el control glucémico, reducen la hiperinsulinemia y reducen los niveles de lípidos (evidencia nivel 2).

1.2. Elaboración

Cálculo del valor calórico total

El valor calórico total (VCT) dependerá del estado nutricional de la persona y de su actividad física.

- La persona con sobrepeso (IMC > 25) se manejará con dieta hipocalórica (recomendación D). Se debe calcular al menos una reducción de 500 kcalorías diarias sobre lo que normalmente ingiere, aunque la mayoría de las dietas hipocalóricas efectivas contienen un VCT entre 1.000 y 1.500 kcal diarias. Esto implica sustituir la mayoría de las harinas por verduras, restringir la grasa contenida en los productos cárnicos y limitar el consumo de aceite vegetal.
- La persona con peso normal (IMC entre 19 y 25) debe recibir una dieta normocalórica (recomendación D). Si ha logrado mantener un peso estable con la ingesta habitual, sólo requiere

* (Versión 2000)

modificaciones en sus características y fraccionamiento, mas no en su VCT. Este se calcula entre 25 y 40 kcal por kg por día según su actividad física.

- En la persona con bajo peso (IMC < 19) que no tenga historia de desnutrición, la pérdida de peso generalmente indica carencia de insulina. Por lo tanto sólo puede recuperarlo con la administración simultánea de insulina y alimentos cuyo valor calórico no tiene que ser necesariamente superior al normal (recomendación D).

Proporción de los nutrientes

- Ingesta de proteínas: se recomienda no excederse de 1 g por kg de peso corporal al día.
- Ingesta de carbohidratos: éstos deben representar entre el 50% y el 60% del valor calórico total (VCT), prefiriendo los complejos con alto contenido de fibras solubles como las leguminosas (granos secos), vegetales y frutas enteras con cáscara. Aunque cantidades moderadas de sacarosa (menos del 19% del VCT) no parecen tener un efecto peor que su equivalente en almidones (evidencia nivel 2), conviene descartar los azúcares simples (miel, panela, melaza, azúcar) porque generalmente se tienden a consumir como extras (recomendación D).
- Ingesta de grasas: éstas no deben constituir más del 30% del VCT. Se debe evitar que más de un 10% del VCT provenga de grasa saturada (recomendación D). Es recomendable que al menos un 10% del VCT corresponda a grasas monoinsaturadas, aunque esta medida no es posible en muchas regiones latinoamericanas. El resto debe provenir de grasas poliinsaturadas. Los aceites monoinsaturados y el eicosapentanoico (de pescado) tienen un efecto benéfico sobre los triglicéridos (evidencia nivel 1 y 2 respectivamente). No es aconsejable exceder el consumo de 300 mg diarios de colesterol (recomendación D) En la Tabla 6.1 se describen las principales fuentes de los diferentes tipos de grasas comestibles.

Ejemplo: un individuo de 70 kg debe consumir 70 g de proteína que equivalen a 280 kcal (cada gramo

aporta 4 kcal). Eso equivale al 20% del VCT si se le ha calculado un VCT de 1.400 kcal. El 80% restante se puede repartir 50% para carbohidratos (700 kcal) y 30% para grasas (420 kcal). Como un gramo de carbohidrato aporta 4 kcal y uno de grasa aporta 9 kcal, la distribución anterior equivale a 175 y 47 gramos respectivamente.

1.3. Uso de alimentos "dietéticos"

- Edulcorantes: el uso moderado de aspartame, sacarina, acesulfame K y sucralosa no representa ningún riesgo para la salud y pueden recomendarse para reemplazar el azúcar (recomendación D). Su valor calórico es insignificante. Esto incluye gaseosas dietéticas y algunos productos que aparte de los edulcorantes no tienen ningún otro componente alimenticio (gelatinas, etcétera). Por el contrario, edulcorantes como el sorbitol o la fructosa sí tienen valor calórico considerable y éste debe tenerse en cuenta cuando se consumen como parte de productos elaborados. Siempre debe considerarse el costo económico adicional de este tipo de productos.
- Productos elaborados con harinas integrales: la gran mayoría de éstos son elaborados con harinas enriquecidas con fibra insoluble (salvado, etcétera) que no tiene ningún efecto protector sobre la absorción de carbohidratos. Su valor calórico suele ser similar al de su contraparte no "dietética" y por consiguiente deben ser consumidos con las mismas precauciones. Además tienen un alto costo y por lo tanto no son aconsejables (precaución).
- Lácteos "dietéticos": en general son elaborados con leche descremada que tiene un valor calórico menor y un contenido de grasas saturadas mucho más bajo, mientras que su contenido relativo de calcio aumenta. Son recomendables y especialmente útiles para las comidas suplementarias junto con las frutas (recomendación D).

1.4. Modificaciones en presencia de comorbilidades

- Hipercolesterolemia: restringir aún más el consumo de grasas de origen animal en cárnicos y lácteos.

Tabla 6.1. Fuentes alimentarias de los diferentes tipos de grasa.

Tipo de grasas	Alimentos donde predominan
Saturadas	Grasas de origen animal incluyendo lácteos y aceites de coco y palma.
Monoinsaturadas	Aceite de oliva y canola, aguacate o palta, maní, nueces
Poliinsaturadas	Grasa de pescado, aceites de vegetales como maíz, soya, girasol o maravilla, uva
Hidrogenadas o trans (equivalen a las saturadas)	Margarinas
Colesterol	Yema de huevo, vísceras, crustáceos

teos, incrementar el consumo de pescado, preferir aceites vegetales ricos en ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y evitar alimentos con alto contenido de colesterol (recomendación A).

- Hipertrigliceridemia: las recomendaciones son muy similares a las de la persona obesa, con énfasis en la reducción de peso, limitar el consumo de carbohidratos refinados aumentando los ricos en fibra soluble y suprimir el alcohol (recomendación A).
- Hipertensos: restringir la ingesta de sal a 4 g diarios. La medida más sencilla es la de no agregar sal a las comidas, sustituyéndola por condimentos naturales (recomendación D).
- Insuficiencia renal: dietas con restricción proteica de 0.3 a 0.8 g/kg han demostrado ser benéficas en pacientes con DM1 y nefropatía (evidencia nivel 1), pero su utilidad en DM2 no ha sido demostrada. La proporción de proteínas de origen animal y vegetal debe ser 1:1 (recomendación C). Otros problemas que se presentan en la insuficiencia renal avanzada como la hiperkalemia deben ser manejados por un especialista en nutrición.

2. Ejercicio físico

Se considera como actividad física todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico.

Ejercicio es una subcategoría de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva.

El ejercicio deberá cumplir con las siguientes metas:

- A corto plazo, cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente (recomendación D).
- A mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser

tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 minutos cada vez (recomendación C).

- A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conservando las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. Se recomienda el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, etcétera) (recomendación D).

El ejercicio intenso o el deporte competitivo requiere de medidas preventivas, así:

- Evaluación del estado cardiovascular en pacientes mayores de 30 años o con diabetes de más de diez años de evolución (hay riesgos mayores en caso de existir retinopatía proliferativa, neuropatía autonómica y otras).
- Las personas insulino-requirientes, por el riesgo de hipoglucemia, deben consumir una colación rica en carbohidratos complejos antes de iniciar el deporte y tener a su disposición una bebida azucarada (recomendación D). Eventualmente el médico indicará un ajuste de la dosis de insulina.
- No se recomiendan los ejercicios de alto riesgo donde el paciente no puede recibir auxilio de inmediato (alpinismo, aladeltismo, buceo, etcétera) (precaución).
- Debe hacerse énfasis en la revisión de los pies antes de cada actividad física (recomendación D).
- Está contraindicada la actividad física en pacientes descompensados, ya que el ejercicio empeora el estado metabólico (precaución).

3. Hábitos saludables

Es indispensable que toda persona con diabetes evite o suprima el hábito de fumar (recomendación D). El riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares aumenta significativamente y es aun superior al de la hiperglucemia.

Capítulo 7

Tratamiento con antidiabéticos orales *

Recomendaciones generales para iniciar tratamiento farmacológico

R7.1: Se debe iniciar tratamiento farmacológico con antidiabéticos en toda persona con diabetes tipo 2 que no haya alcanzado las metas de buen control glucémico con los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) (**Recomendación A**). En los casos en que las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que esto va a ocurrir, se debe considerar el inicio del tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico de la diabetes al tiempo con los CTEV (**Recomendación A**). (**Véase capítulo de cambios terapéuticos en estilo de vida y metas de control**).

R7.2: Es esencial que toda persona que requiera tratamiento farmacológico continúe con los CTEV, los cuales deben adecuarse al tratamiento farmacológico prescrito (**Recomendación D, véase capítulo de cambios terapéuticos en estilo de vida**).

Justificación

En el estudio UKPDS se obtuvo mejor resultado con relación al control glucémico y a los desenlaces microvasculares en todos los grupos que iniciaron tratamiento farmacológico al poco tiempo del diagnóstico de la diabetes al compararlos con el grupo control que se trató de manejar solamente con dieta. Inclusive, solamente un 10% del grupo control pudo mantener la HbA1c en la meta deseada a mediano y largo plazo (evidencia nivel 1).

En el estudio STENO2 también se demostró que un manejo escalonado intensivo comenzando antidiabéticos orales cuando no se alcanzaban las metas con CTEV al cabo de 3 meses, obtuvo mejor resultado en relación a desenlaces macrovasculares al compararlo con el manejo convencional (evidencia nivel 1).

Múltiples experimentos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento farmacológico es superior al placebo con relación al control glucémico en las personas con diabetes tipo 2 que no alcanzan las metas con los CTEV (evidencia nivel 1). Recientemente la ADA y la RASD publicaron un algoritmo para el manejo de la DM2 donde proponen que se inicie metformina al tiempo con CTEV en todos los pacientes con DM2 por considerar que el

manejo no farmacológico termina siendo insuficiente antes del primer año.

¿Cuándo administrar medicamentos para reducción de peso en personas con DM2?

R7.3: Se debe considerar la prescripción de medicamentos que hayan demostrado su efectividad para ayudar a la reducción de peso en personas obesas con diabetes, cuando las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que los CTEV no van a bastar para alcanzar una reducción suficiente del peso. Esto suele ocurrir cuando el IMC es superior a 30 kg/m² (**recomendación B**). Hasta el momento han demostrado ser efectivas para facilitar la reducción de peso la sibutramina en dosis de 10 a 15 mg diarios por su efecto fundamentalmente inductor de saciedad, y el orlistat en dosis de 120 mg con cada comida por su efecto inhibitorio sobre las lipasas a nivel intestinal que reduce en un 30% la absorción de triglicéridos. Al momento de publicar estas guías esta siendo aprobado por los organismos reguladores de medicamentos el rimonabant, un bloqueador de los receptores tipo 1 de endocannabinoides, para el tratamiento de la obesidad y del sobrepeso asociado a comorbilidades como la diabetes. En dosis de 20 mg ha demostrado ser efectivo para lograr y mantener una pérdida significativa de peso con reducción de la HbA1c. Los análogos de GLP-1 como el exenatide y el liraglutide también producen una pérdida significativa de peso con reducción de la HbA1c cuando se inyectan diariamente.

Justificación

El estudio Xendos con orlistat y un estudio con sibutramina adicionada a metformina demostraron la efectividad de estos fármacos para potenciar la reducción de peso en personas obesas con DM2 y mejorar su control glucémico al compararlos con placebo (evidencia nivel 1). El estudio RIO-Diabetes demostró la efectividad del rimonabant comparado con placebo para reducir peso y mejorar el control glucémico en personas con DM2 e IMC $\geq$ 27kg/m² inadecuadamente controladas con metformina o sulfonilureas, (evidencia nivel 1). Se han publicado estudios con exenatide en pacientes con diabetes que no están adecuadamente controlados con met-

* (Actualización 2006)

formina y/o sulfonilureas que demuestran su efectividad para reducir peso y mejorar control glucémico (evidencia nivel 1).

¿Cuándo iniciar tratamiento con antidiabéticos orales?

Recomendaciones

R7.4: Se recomienda iniciar tratamiento con antidiabéticos orales en toda persona con diabetes tipo 2 que no haya logrado alcanzar las metas de control glucémico después de un período de tres a seis meses con cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV). Para considerar que los CTEV han sido efectivos la persona debe haber logrado modificaciones en el régimen alimentario, reducción del 5 a 7% del peso corporal (si éste estaba excedido) e incremento de la actividad física programada (**Recomendación D, véase también capítulo sobre cambios estilo de vida**) Si no se observa una reducción gradual de las glucemias que permita predecir que la persona va a alcanzar la meta en el plazo de tres a seis meses, puede ser necesario adelantar el inicio del tratamiento farmacológico (**Recomendación D, véase más adelante**).

R7.5: Se recomienda iniciar tratamiento con antidiabéticos orales desde el momento del diagnóstico cuando el grado de descontrol de la diabetes permite anticipar que los CTEV no van a bastar para reducir gradualmente las glucemias y alcanzar las metas de control glucémico al cabo de 3 a 6 meses. Es el caso de las personas con glucemias en ayunas mayores de 240 mg/dl (13.3 mmol/l) y/o HbA1c mayor de 8.5%, en particular cuando han perdido peso asociado a síntomas de hiperglucemia. (**Recomendación D**).

Justificación

Al momento del diagnóstico de la diabetes, muchas personas responden, al menos inicialmente, a los CTEV mientras no se encuentren con glucemias muy elevadas o clínicamente inestables. En el UKPDS las personas del grupo control alcanzaron una HbA1c de 7% en promedio con dieta, pero luego fueron perdiendo control y empezaron a requerir medicamentos. Esta pérdida del control ocurrió también en el grupo que recibió manejo intensivo con medicamentos, sugiriendo que las personas con diabetes tipo 2 van disminuyendo progresivamente la producción de insulina como parte de su historia natural pero también por el efecto de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad sobre las células beta. La glucotoxicidad depende de la elevación de la glu-

cemia y del tiempo que ésta perdura elevada, y aunque no se ha determinado un umbral, muchos autores coinciden en que los niveles de glucemia por encima de 240 mg/dl son francamente glucotóxicos para la célula beta. Las guías canadienses para manejo de diabetes han propuesto un límite de HbA1c de 9% para considerar la posibilidad de manejo inicial solamente con CTEV. En esas guías la meta para la mayoría de las personas se fijó en 7% o menos. Por lo tanto, si se desea alcanzar una meta de HbA1c de 6.5% o menos, el límite correspondiente de HbA1c para considerar el inicio de fármacos sería de 8.5%.

La pérdida de peso acompañada de síntomas de hiperglucemia es una manifestación clínica de pérdida de producción de insulina por parte de las células beta.

¿Cómo seleccionar un antidiabético oral para iniciar el tratamiento de la persona con DM2?

Recomendaciones

R7.6: Para seleccionar un antidiabético oral (ADO) en una persona con diabetes tipo 2 deben tenerse en cuenta las características del medicamento: mecanismo de acción, efectividad, potencia, efectos secundarios, contraindicaciones y costo (véase tabla 1).

- La metformina es la única biguanida disponible y se debe considerar como el ADO de primera línea en todas las personas con diabetes tipo 2 y en particular en las que tienen sobrepeso clínicamente significativo ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) (**Recomendación A**).
- Las sulfonilureas se pueden considerar como ADO de primera línea en personas con peso normal o que tengan contraindicación a la metformina (**recomendación A**).
- Las meglitinidas se pueden considerar como alternativa a las sulfonilureas cuando el riesgo de hipoglucemia puede empeorar comorbilidades, aunque el costo es mayor. (**recomendación D**).
- Las tiazolidinedionas se pueden considerar como alternativa a la metformina en personas con sobrepeso, aunque puede haber un incremento moderado del mismo y el costo es mayor. (**recomendación B**).
- La acarbosa es el inhibidor de las alfa glucosidasas de mayor disponibilidad. Su efectividad para reducir la hiperglucemia es inferior a la de los demás ADOs por lo cual solo se debe considerar como monoterapia en pacientes con elevaciones leves de la glucemia, especialmente post-prandial (**recomendación D**).

- Las gliptinas (inhibidores de la enzima DPP4) se pueden considerar como alternativa de la metformina en personas que tengan intolerancia o contraindicaciones para el uso de esta biguanida. Su experiencia clínica es todavía limitada. **(recomendación D).**

R7.7: Para seleccionar un antidiabético oral (ADO) en una persona con diabetes tipo 2 también deben tenerse en cuenta sus condiciones clínicas como es el nivel de la glucemia, el grado de sobrepeso, el grado de descompensación de la diabetes, la presencia de comorbilidades, y la presencia de factores que puedan contraindicar algún fármaco en particular (véase tabla 7.4)

Se considera que una persona tiene sobrepeso clínicamente significativo a partir de un IMC mayor de 27kg/m². Por debajo de ese nivel se considera un peso cercano al normal. Una persona se encuentra clínicamente inestable si presenta sintomatología severa derivada de la hiperglucemia y/o hay evidencia de cetosis, deshidratación, compromiso hemodinámico.

R.7.8.1: En la persona que tenga una glucemia inferior a 240 mg/dl (13.3 mmol/l) y/o una HbA1c menor de 8.5% se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con metformina, especialmente si tiene sobrepeso clínicamente significativo **(recomendación AA)**. En caso de contraindicación o intolerancia, se puede recurrir a una tiazolidinediona o a una gliptina. También se puede iniciar con una sulfonilurea si la persona no tiene sobrepeso clínicamente significativo **(recomendación AA)**. Tanto las tiazolidinedionas como las sulfonilureas tienden a incrementar el peso, mientras que la metformina y las gliptinas tienden a ser neutras en ese sentido. Las meglitinidas y los inhibidores de las alfa glucosidasas, como la acarbosa, pueden considerarse en personas que presentan hiperglucemia de predominio postprandial, pero ésta última solo se recomienda en monoterapia cuando las glucemias sean inferiores a 180 mg/dl (10 mmol/l) y/o la HbA1c menor de 7.5%, por su baja potencia antihiperglucemiante.

R.7.8.2: En la persona que tenga una glucemia igual o superior a 240 mg/dl (13.3 mmol/l) y/o una HbA1c $\geq$ de 8.5% pero se encuentra clínicamente estable, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico indicado en la **R.7.8.1.** al tiempo con los CTEV y no esperar a que éstos demuestren ser insuficientes **(recomendación D)**. Si ha perdido peso en forma acelerada, puede requerir desde el comienzo una combinación de metformina con sulfonilurea **(recomendación D)** y si no se obtiene una respuesta adecuada en uno a dos meses, debe agregarse una

insulina basal **(recomendación A, vease capítulo de insulino-terapia).**

R.7.8.3: En la persona que tenga una glucemia igual o superior a 270 mg/dl (15 mmol/l) y además presenta cetonuria, o se encuentra clínicamente inestable, se recomienda iniciar tratamiento con insulina. Debe considerarse que en algunos casos el requerimiento de insulina puede ser transitorio **(recomendación D, vease capítulo de insulino-terapia).**

R7.9: La dosificación del ADO debe incrementarse gradualmente para alcanzar las metas del tratamiento acordadas claramente con la persona (véase capítulo sobre metas y tabla 2 sobre posología). Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El incremento de la dosis de los fármacos orales para el manejo de la diabetes debe hacerse en forma temprana si no se alcanza la meta de control metabólico acordada **(recomendación D)**.
- El plazo máximo para obtener un efecto adecuado de la dosis escogida del fármaco no debe superar los dos meses, excepto con tiazolidinedionas, en cuyo caso el plazo se puede extender hasta cuatro meses **(recomendación D)**.

Justificación

Todos los ADOs pertenecientes a las clases descritas en la tabla 1 son efectivos para reducir los niveles altos de glucemia. La metformina, las sulfonilureas y las gliptinas pueden reducir la HbA1c hasta en dos puntos porcentuales por encima del efecto placebo, como lo han demostrado experimentos clínicos aleatorizados a corto y mediano plazo (12 a 24 meses). En estudios similares la acarbosa tiene un efecto menor que no suele alcanzar una reducción mayor de un punto porcentual. Las tiazolidinedionas tienen un efecto intermedio, aunque algunos estudios colocan su efectividad a la par con la de la metformina. En una metaregresión publicada recientemente se demostró que la potencia de los ADO es proporcional al grado de elevación inicial de la HbA1c, con descensos que van en promedio desde 0.1 hasta 1.2% en rangos de HbA1c inicial entre 7% y 11.8% respectivamente.

Estudios recientes, en su mayoría experimentales o clínicos de nivel 3 y 4, han demostrado que los ADOs pueden tener efectos favorables sobre la diabetes y el sistema cardiovascular que parecen ser independientes de su efecto sobre la glucemia.

La metformina ha demostrado un efecto favorable sobre la insuficiencia cardíaca y atenúa la progresión del engrosamiento de la íntima media al igual que la gliclazida. Esta última, comparada con gli-

benclamida, tiene efecto antioxidante y puede mejorar función endotelial. Por este mismo mecanismo antioxidante podría proteger la célula beta. Estudios con glimepirida han demostrado mejoría del precondicionamiento isquémico que ocurre después de una injuria vascular coronaria como la que se puede provocar experimentalmente durante cateterismo. También con glimepirida se ha demostrado una mejoría de la resistencia a la insulina, lo cual podría estar relacionado con una reducción en los niveles de $\text{TNF}\alpha$ y elevación de la adiponectina y/o con una modesta actividad agonista de receptores PPAR gamma. Los ADOs más estudiados con relación a los efectos cardiovasculares han sido la tiazolidinedionas. Ante de ser retirada del mercado, la troglitazona demostró en múltiples estudios un efecto favorable sobre la función endotelial y varios aspectos de la aterogénesis. Este parece ser un efecto de clase, compartido también por la pioglitazona y la rosiglitazona. Además ambas elevan los niveles de adiponectina y la rosiglitazona ha demostrado capacidad para preservar las células beta in vitro. En un metaanálisis reciente ambas demostraron elevaciones modestas del colesterol HDL pero solo la pioglitazona redujo los niveles de triglicéridos. Por otro lado, la acarbosa podría mejorar la resistencia a la insulina en forma independiente de su efecto sobre la glucemia y en el estudio STOP-NIDDM se pudo demostrar una reducción de eventos cardiovasculares en personas con ITG que fueron tratadas con acarbosa para prevenir diabetes.

Existen pocos estudios que hayan comparado la efectividad de los diferentes ADOs en reducir la incidencia de desenlaces clínicamente significativos. El UKPDS comparó el efecto de sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida y glipizida) con el de metformina y no encontró diferencias significativas en su efecto favorable sobre complicaciones microvasculares, aunque si hubo un mayor impacto a favor de la metformina sobre la mortalidad y la incidencia de infarto del miocardio (NNT 15 a 10 años en el sub-grupo de personas con sobrepeso, UKPDS). Por este motivo se prefiere la metformina como la primera opción. Recientemente se estudió el efecto de una tiazolidinediona (pioglitazona) sobre desenlaces macrovasculares en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria, obteniéndose una reducción en los desenlaces secundarios de mortalidad, infarto del miocardio o evento cerebrovascular (NNT 48 a 3 años, ProActive) aunque se incrementó el riesgo de insuficiencia cardíaca reversible.

La diabetes es una enfermedad multifacética y evolutiva con algunas manifestaciones clínicas entre las cuales el grupo de consenso ha destacado tres fundamentales para recomendar una determinada tera-

pia farmacológica. Sin embargo el grupo reconoce que no son excluyentes y que permiten un cierto grado de flexibilidad a juicio del clínico. Las características clínicas son:

- a. El grado de sobrepeso: el UKPDS demostró diferencias en la respuesta a los fármacos en las personas que tenían sobrepeso clínicamente significativo definido como un exceso del 20% sobre el peso ideal, que corresponde a un $\text{IMC} \geq 27$. En los experimentos clínicos éste parece ser el nivel a partir del cual la resistencia a la insulina predomina como causa del mal control metabólico y por lo tanto las personas con esta característica responderían mejor a fármacos sensibilizantes de insulina, en contraste con los que tienen ya un peso cercano al normal quienes responderían mejor a fármacos que estimulen la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas.
- b. El nivel de glucemia: El UKPDS incluyó solamente aquellas personas con diabetes cuya glucemia estuviera por debajo de 270 mg/dl (15 mmol/l). En los estudios experimentales el nivel a partir del cual la glucotoxicidad impide que la célula beta responda significativamente a los hipoglucemiantes orales parece estar alrededor de 240 a 270 g/dl que corresponde a una HbA1c aproximada de 9 a 10%. La guía de la Asociación Canadiense de Diabetes propone un punto de corte de HbA1c de 9% para considerar o desechar el uso de algunos fármacos y en particular para considerar la adición de insulina. **safd**
- c. La estabilidad clínica: Si la persona está clínicamente estable se puede escoger cualquier fármaco. Pero si la persona se encuentra en un estado inminente de inestabilidad clínica definida por la presencia de signos clínicos tales como deshidratación, e hipovolemia y/o con la apariencia de estar agudamente enfermo (debilidad, intolerancia a la vía oral y fiebre) se prefiere utilizar antidiabéticos orales de mayor potencia y de rápida acción como por ejemplo las sulfonilureas. Con frecuencia se hace necesario agregar también insulina (Ver capítulo sobre insulinoterapia)

¿Cuándo utilizar combinaciones de ADOs en la persona con DM?

Recomendaciones

R7.10: El cambio de monoterapia a terapia combinada debe hacerse en forma oportuna, cuando no se alcanza la meta de control metabólico preestablecida con la dosis media de un solo fármaco en un

plazo de 2 a 3 meses (**recomendación D**). La combinación de ADOs usualmente es mas efectiva y produce menos riesgo de efectos secundarios que tratar de llegar a las dosis máximas del medicamento inicial. En la tabla 3 se describen las principales combinaciones que han demostrado ser efectivas y seguras.

R7.11: Se debe considerar el tratamiento farmacológico combinado desde el principio si las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que la monoterapia no van a bastar para alcanzar las metas de buen control glucémico en 3 a 6 meses. (**Recomendación D**). En personas que tienen una glucemia en ayunas ≥ 240 mg/dl (13.3 mmol/l) y/o A1c igual o superior a 8.5% puede utilizarse como terapia inicial una combinación de metformina con glibenclamida (**recomendación B**) o metformina con tiazolidinediona (**recomendación B**) o tiazolidinediona con sulfonilurea (**recomendación C**) o gliptina con metformina o tiazolidinediona (**recomendación B**).

R7.12: Aunque también se han descrito tratamientos triconjugados, ellos son costosos y por su complejidad deberían reservarse para casos especiales bajo la supervisión de un especialista (**recomendación D**). Esta recomendación puede cambiar en la medida en que dispongamos de combinaciones fijas (en una sola tableta) que sean efectivas y seguras al combinarlas con otros ADOs.

Justificación

En el UKPDS al cabo de seis años de tratamiento con monoterapia, más del 50% de las personas ya requerían combinaciones de fármacos para tratar de alcanzar las metas de control glucémico. Algo similar ocurrió en el estudio STENO2.

Experimentos clínicos aleatorizados que evalúan resultados a corto y mediano plazo como el descenso de la glucemia y de la HbA1c han demostrado que se obtiene mejor resultado con la combinación de ADOs en dosis intermedia como metformina con sulfonilurea o metformina con tiazolidinediona que tratando de alcanzar la dosis máxima de uno de los medicamentos en monoterapia. En la gran mayoría de ellos se incluyeron pacientes que ya habían demostrado una falla al medicamento inicial en dosis media. Las sulfonilureas de última generación también han probado ser efectivas en combinación con tiazolidinedionas. En experimentos clínicos recientes la combinación de gliptinas especialmente con metformina también ha demostrado ser efectiva.

En la tabla 7.3. se describen las combinaciones de ADOs empleadas con mayor frecuencia

¿Qué hacer si la persona viene tratándose con una monoterapia diferente a la propuesta en estas guías?

Recomendación

R7.13: En aquellas personas que ya están tomando un medicamento diferente a los recomendados como de primera elección por estas guías y no han logrado un adecuado control glucémico y/o presentan efectos secundarios, se puede intentar un cambio a juicio del médico. En el caso de estar utilizando una dosis media, se puede reemplazar directamente. En caso de estar utilizando una dosis máxima, se puede pasar a una terapia combinada que permita reducir gradualmente la dosis del primero (**recomendación D**).

Justificación

Los argumentos descritos en las secciones anteriores de este capítulo son válidos para sustentar esta última recomendación.

¿Cómo será el manejo de la DM2 en un futuro cercano con el advenimiento de nuevos antidiabéticos orales?

Aunque la evidencia disponible no nos permite todavía hacer recomendaciones respecto a la utilización de los nuevos ADO, presentaremos aquí un breve resumen de sus propiedades con base en los estudios que se han presentado para su aprobación por los organismos regulatorios. Algunos ya estarán aprobados para uso clínico en varios países de nuestra región al momento de publicar estas guías.

1. Nuevos agonistas PPAR

- a. Agonistas PPAR gamma y alfa: reconocidos genéricamente como glitazares, tienen los efectos propios de los agonistas gamma (las glitazonas o tiazolidinedionas) y de los agonistas alfa (los fibratos) por lo cual reducen las cifras elevadas de glucemia, disminuyen la resistencia a la insulina y reducen los niveles de triglicéridos con elevación del cHDL. También tienen los mismos efectos secundarios de las tiazolidinedionas. En los estudios con muraglitazar, el primer agonista en ser evaluado favorablemente por la FDA, se presentaron mas eventos coronarios en el grupo tratado que en el grupo control, pero en ambos casos su incidencia fue muy baja y parece estar restringida principalmente a su uso en combinación, especialmente con sulfonilureas. El tema de seguridad todavía sigue debatiéndose.

Tabla 7.1. Características de los antidiabéticos orales disponibles en Latinoamérica

Clase	Mecanismo acción/efectividad	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Metformina (biguanidas)	Tiene su mayor efecto a nivel hepático donde inhibe la gluconeogénesis y por lo tanto la producción hepática de glucosa durante el ayuno, aunque también tiene un importante efecto sensibilizador de la insulina a nivel periférico y las personas que la toman ganan menos peso que con otros ADOs.	Con frecuencia produce intolerancia gastrointestinal, especialmente si no se tiene cuidado en dosificarla gradualmente. Sin embargo, la intolerancia puede presentarse meses o años después.	Está contraindicada en presencia de insuficiencia renal o hepática y en alcoholismo, porque se puede producir acidosis láctica.
Sulfonilureas	Tienen su principal efecto como secretagogos de insulina, aunque algunas de última generación como la glimepirida y la gliclazida tienen efectos adicionales favorables sobre el sistema cardiovascular, la función endotelial y la célula beta.	Su principal efecto secundario es la hipoglucemia que es menos frecuente con las de última generación y en particular con las de acción prolongada que se administran una vez al día. Muy rara vez se pueden presentar reacciones cutáneas, hematológicas o hepáticas.	Algunas, como la glibenclamida, están contraindicadas en falla renal porque sus metabolitos hepáticos conservan acción hipoglucemiante.
Meglitinidas	Tienen su principal efecto como secretagogos de insulina	Su principal efecto secundario es la hipoglucemia aunque se presenta menos que con las sulfonilureas, por tener una acción mas corta. Rara vez se pueden presentar reacciones gastrointestinales	Por su metabolismo hepático, se deben evitar en falla severa de éste órgano. Además, la nateglinida se debe evitar en falla renal severa.
Tiazolidinedionas	Tienen su principal efecto como sensibilizadoras de la insulina, aunque cada vez se encuentran mas efectos antiinflamatorios/ antiaterogénicos derivados de su acción sobre las citoquinas producidas por el tejido adiposo. El efecto sobre los lípidos es variable dependiendo del tipo de glitazona.	Su principal efecto secundario es el edema (especialmente en combinación con insulina) y la ganancia modesta de peso	Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (grados III y IV de la clasificación de NY)
Inhibidores de alfa-glucosidasas	Su principal efecto es la inhibición parcial de la absorción de disacáridos, por lo cual retardan la absorción post-prandial de carbohidratos	Su principal efecto secundario es la flatulencia, especialmente si no se tiene cuidado en dosificarla gradualmente.	Bloquea la absorción de disacáridos como el azúcar, por lo cual en el caso de hipoglucemia se debe ingerir solo glucosa

Nota: Aunque los análogos de GLP-1, las gliptinas, el rimonabant y los análogos de amilina ya han sido aprobados por algunos organismos reguladores, su experiencia clínica aún es escasa y sus características se describen en una sección especial de este capítulo.

b. Agonistas PPAR gamma, alfa y delta: Los estudios en personas con diabetes están apenas comenzando, pero los experimentales parecen indicar que la interacción con los receptores delta provee algunas ventajas especialmente a en lo que se refiere a minimizar los efectos secundarios como la ganancia de peso. Su seguridad aún no está totalmente establecida.

2. Agonistas/moduladores de Incretinas

Las incretinas son hormonas producidas en intestino que se liberan con la ingesta de alimentos y actúan a nivel pancreático potenciando la liberación de insulina mediada por glucosa e inhibiendo la liberación de glucagón. La principal incretina es el péptido similar a glucagón (GLP-1) aunque también juega algún papel el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Ambas tienen propiedades antiapoptóticas y regenerativas de las células beta que hasta el

Tabla 7.2. Posología de los antidiabéticos orales disponibles en Latinoamérica

Clase	ADO	Dosis media diaria	Dosis máxima diaria
Metformina (biguanidas)	Metformina	850 mg bid	2.550mg
Sulfonilureas	Clorpropamida	250 mg qd	500 mg
	Glibenclamida	5 mg bid	20 mg
	Glipizida	5 mg bid	20 mg
	Glimepirida	4 mg qd	8 mg
	Gliclazida	80 mg bid	320 mg
	Gliclazida MR	60 mg qd	90 mg
Meglitinidas	Nateglinida	60 mg tid	360 mg
	Repaglinida	2 mg tid	12 mg
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona	2 mg bid	8 mg
	Pioglitazona	30 mg qd	45 mg
Inhib. de alfa-glucosidasas	acarbosa	50 mg tid	300 mg
Gliptina	Sitagliptina	100 mg qd	100 mg

qd=una vez al día, bid=dos veces al día, tid=tres veces al día (al momento de empezar a comer)

Nota: Solamente se describe la posología de los medicamentos aprobados a la fecha por organismos reguladores en Latinoamérica.

momento se han demostrado solamente en forma experimental pero podrían llegar a ser una ventaja predominante de los medicamentos que incrementen los niveles de las incretinas. El GLP-1 también retarda el vaciamiento gástrico. En personas con DM2 los niveles de GLP-1 están reducidos y los de GIP se mantienen en el rango normal pero su acción sobre las células beta y alfa está disminuida. Las incretinas tienen una vida media muy corta, porque rápidamente son degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Existen al menos dos formas de incrementar farmacológicamente el efecto de las incretinas:

a. GLP-1 miméticos: Son sustancias similares a GLP-1 pero resistentes a la degradación de la DPP4. El exenatide es el primero que ha sido aprobado para uso clínico por la FDA. Se administra por vía subcutánea en dosis de 5 a 10 microgramos dos veces al día y reduce la glucemia post-prandial pero también la glucemia basal. Por el momento está indicado en combinación con metformina, sulfonilureas o ambas, logrando una reducción adicional de casi un punto porcentual en la HbA1c y una disminución significativa del peso corporal cercana a los 4 kg al cabo de un año. Su principal efecto secundario es la náusea. El liraglutide es otro análogo de GLP-1 que se administra

una vez al día con efectos similares sobre el peso y el control glucémico. Se están desarrollando miméticos de GLP-1 de larga duración (para administración semanal).

b. Inhibidores de la DPP4 (gliptinas): Gracias a éste efecto inhibitorio prolongan la vida media de GLP-1 y GIP. La sitagliptina y la vildagliptina ya están en proceso de aprobación y lanzamiento en varios países de Latinoamérica. Se administran por vía oral una o dos veces al día (depende de la farmacodinamia de las diferentes moléculas) y pueden reducir la HbA1c hasta dos puntos porcentuales, dependiendo de la HbA1c basal (a mayor HbA1c basal, mayor reducción). Su efecto sobre el peso corporal es neutro y prácticamente no parecen tener efectos secundarios. Como la respuesta de la insulina y el glucagón es autorregulada por el nivel de glucemia, las incretinas no producen hipoglucemia.

3. Rimnabant

Es un inhibidor del receptor tipo 1 para endocannabinoides. Este receptor está presente principalmente en el sistema nervioso central pero también en músculo, adipocito, hígado, tracto gastrointestinal y páncreas. El bloqueo selectivo de éste tipo de receptores con rimnabant disminuye la ingesta y por ende el peso corporal, aunque parte del efecto reductor de grasa cor-

Tabla 7.3. Combinaciones de ADO que han probado ser efectivas en el manejo de personas con DM2

Combinaciones		Recomendación
Metformina	Sulfonilurea	A
Metformina	Tiazolidinediona	A
Metformina	Acarbosa	B
Metformina	Metiglinida	B
Sulfonilurea	Acarbosa	B
Sulfonilurea	Tiazolidinediona	B
Meglitinida	Tiazolidinediona	C

Nota: Aunque los análogos de GLP-1, las gliptinas, el rimonabant y los análogos de amilina ya han sido aprobados por algunos organismos reguladores, la experiencia clínica en combinaciones aún es escasa. Sus características se describen en una sección especial de este capítulo.

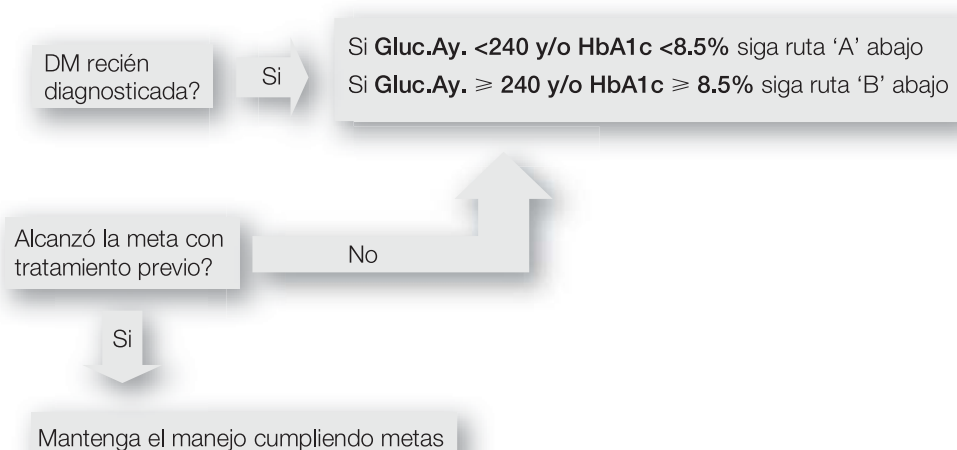
poral puede estar relacionado con su acción directa sobre el tejido adiposo. También aumenta la captación de glucosa, reduce la lipogénesis y eleva los niveles de adiponectina. El medicamento se ha probado en personas obesas y en personas con sobrepeso y comorbilidades como dislipidemia y diabetes tipo 2. Los estudios se conocen como "Rimonabant in obesity" (RIO) y han demostrado su efectividad para reducir el peso corporal en promedio unos 8 a 9 kg, efecto que se mantiene al menos por dos años. Igualmente reducen el perímetro de

cintura a razón de un centímetro por cada kilogramo perdido. Adicionalmente elevan el nivel de colesterol HDL en un 10%, reducen los niveles de triglicéridos un 12 a 13% y elevan los niveles de adiponectina. En el estudio RIO Diabetes se demostró una reducción de la HbA1c en 0.7% al combinar rimonabant con metformina o sulfonilurea. Se administra por vía oral y su principal efecto secundario es náusea. Algunos pacientes también han presentado diarrea y parece haber una mayor frecuencia de alteraciones de baja severidad en el afecto como depresión y ansiedad.

4. Análogos de amilina

La amilina es una hormona que se cosecreta con insulina por la célula beta y se encuentra disminuida en personas con diabetes. Sus principales efectos extrapancreáticos consisten en retardar el vaciamiento gástrico, reducir los niveles de glucagón y producir saciedad. La amilina natural humana tiende a agregarse en forma de fibras que pueden lesionar la célula beta y se han implicado en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2, pero se han desarrollado análogos solubles como el pramlintide que reduce la glucemia post-prandial con una reducción concomitante de la HbA1c en un 0.6%. La mayoría de los estudios clínicos se han realizado en personas con diabetes que requieren insulina y han demostrado una reducción en el peso del orden de casi 2 kg y una reducción en la dosis de insulina sin que aumente la incidencia de hipoglucemias en forma significativa.

Figura 7.1. Algoritmo para facilitar el manejo farmacológico de las personas con DM2 que no han logrado alcanzar las metas con los cambios en el estilo de vida o cuyas características clínicas permiten anticipar que los cambios en el estilo de vida no serán suficientes para alcanzar las metas.



A. Gluc.Ay.<240 y/o HbA1c <8.5%

Inicie Metformina

Si esta contraindicada o no la tolera considere cualquiera de los siguientes antidiabéticos: tiazolidinediona, gliptina, sulfonilurea (particularmente si IMC < 27 kg/m²), meglitinida (particularmente si glucemia post-prandial elevada), acarbosa (particularmente si glucemia post-prandial elevada pero solo si Gluc. Ay. <180mg/dl y/o HbA1c < 7.5%).

Alcanzó la meta en 1–2 meses (max.4 meses para TZDs)?

Si

Mantenga el manejo cumpliendo metas

No

Refuerce cambios en el estilo de vida y aumente monoterapia a la dosis media efectiva

Alcanzó la meta en 2-3 meses (max.4 meses para TZDs)?

Si

Mantenga el manejo cumpliendo metas

No

Agregue un segundo antidiabético en combinación como: MTF+TZD, MTF+SU, TZD+SU, MTF+Gliptina, TZD+Gliptina

Alcanzó la meta en 2-3 meses (max.4 meses para TZDs)?

Si

Mantenga el manejo cumpliendo metas

No

Agregue insulina basal: NPH al acostarse ó Glargina una vez al día ó Detemir dos veces al día.

Ver recomendaciones en capítulo 8 para ajustar la dosis de insulina, intensificar la insulino terapia añadiendo bolos prandiales de insulina de acción corta/rápida y modificar o suspender antidiabéticos orales

B. Gluc.Ay. ≥ 240 y/o HbA1c ≥ 8.5%

Gluc.Ay. > 270 mg/dl?
Inestabilidad clínica?
Tendencia a cetosis?

No

Ha perdido peso rápidamente?

No

Trate como en 'A' pero considere iniciar con una combinación de antidiabéticos orales

Si

Inicie insulina:
NPH una o dos veces x día
ó Detemir dos veces x día
ó Glargina una vez x día
ó premezcla dos veces x día
ó insulino terapia intensiva
Ver recomendaciones en capítulo 8 para seleccionar el esquema de insulina apropiado. Considere que el requerimiento de insulina puede ser reversible en algunos casos.

Si

Inicie con una combinación de MTF + SU

Si

Mantenga el manejo cumpliendo metas

Alcanzó la meta en 1-2 meses

No

Agregue insulina basal: NPH al acostarse ó Glargina una vez x día
ó Detemir dos veces x día.
Ver recomendaciones en capítulo 8 para ajustar las dosis de insulina, intensificar la insulino terapia y modificar o suspender antidiabéticos orales.

Capítulo 8

Insulinoterapia *

¿Cuándo requiere insulina en forma transitoria una persona con DM2?

Recomendaciones

Recomendación 8.1. Toda persona con DM requiere insulinoterapia intensiva administrada inicialmente en infusión endovenosa cuando presenta un estado de descompensación aguda severa como cetoacidosis o hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (EHHNC) (**Rec.D. Ver capítulo 9**)

Recomendación 8.2. Toda persona con DM2 requiere insulina para el manejo de la descompensación metabólica severa causada por enfermedad intercurrente. Se entiende por enfermedad intercurrente toda patología aguda que presente la persona con diabetes y que no sea causada por su problema de base (ver tabla 8.1). Usualmente el paciente con enfermedad intercurrente que se encuentra clínicamente inestable requiere manejo intrahospitalario (**recomendación D**).

Recomendación 8.3. Una persona con DM2 puede requerir insulinoterapia para contrarrestar el efecto de medicamentos que alteran la glucemia como ocurre cuando se utiliza tratamiento sistémico con dosis terapéuticas de un glucocorticoide (recomendación D). Algunos medicamentos como inmunosupresores, inhibidores de proteasa y antineoplásicos pueden también causar un grado de descompensación tal que amerite la insulinoterapia (**recomendación D**).

Recomendación 8.4. Una persona con DM2 puede requerir insulina en forma transitoria durante una

cirugía mayor que requiera anestesia general y especialmente cuando la glucemia está por encima de 180 mg/dl después de suspender los fármacos orales para el manejo de la diabetes (recomendación B).

Recomendación 8.5. Una mujer con DM2 puede requerir insulina durante el embarazo si su diabetes no se controla con dieta y ejercicio. Para mayores detalles sobre indicaciones y esquemas de manejo de insulina en la mujer gestante, remitimos al lector a las normas respectivas elaboradas por un grupo de consenso de la ALAD.

Justificación

La insulinoterapia administrada en forma adecuada para suplir los requerimientos diarios es la forma más rápida y eficiente de controlar los niveles de glucemia en personas que se encuentran clínicamente inestables por estados de descompensación aguda, enfermedades intercurrentes severas, uso de medicamentos hiperglucemiantes, cirugías mayores o embarazos. Inclusive algunos ensayos clínicos controlados han demostrado que el control intensivo de la glucemia con insulina puede beneficiar a los pacientes agudamente enfermos que son atendidos en unidades de cuidado intensivo, aunque la diabetes no haya sido diagnosticada previamente (evidencia nivel 1). Es importante anotar que la insulinoterapia intensiva implica que la insulina se administre de acuerdo a controles glucémicos frecuentes y teniendo en cuenta los requerimientos adicionales causados por factores intercurrentes.

En otros capítulos de estas guías y en otros consensos de ALAD se describen en mayor detalle varias de las situaciones que requieren insulina en forma transitoria en personas con DM2. (ver por ejemplo capítulo 9 sobre

Tabla 8.1. Enfermedades intercurrentes más frecuentes que pueden requerir insulinoterapia en la persona con diabetes.

Enfermedad intercurrente	Observaciones respecto a insulinoterapia	Recomendación
Infecciones	Necesaria cuando ocasionan inestabilidad clínica	D
Infarto agudo de miocardio	Mejora pronóstico	B
Enfermedad cerebrovascular	Mejora pronóstico	B
Pacientes críticos en cuidado intensivo (respiración asistida, post-operatorio cirugía corazón abierto, etc.)	Mejora pronóstico	A
Alteraciones gastrointestinales agudas	Necesaria cuando no se tolera la vía oral	D
Politraumatismo	Necesaria cuando ocasiona inestabilidad clínica	D
Quemaduras	Necesaria cuando ocasionan inestabilidad clínica	D

* (Actualización 2006)

descompensaciones agudas y capítulo 16 sobre enfermedad coronaria)

¿Cómo manejar a la persona con DM2 y una enfermedad intercurrente que produce descompensación metabólica y requiere manejo intrahospitalario con insulina?

Recomendaciones

Recomendación 8.6. Si el paciente tolera la vía oral se puede utilizar la insulino terapia intensificada con dosis de insulina cristalina, o análogos de acción rápida preprandiales y una dosis de NPH o análogo de acción prolongada al momento de dormir (**recomendación D**). Los análogos de acción rápida son ideales para el medio hospitalario porque se pueden administrar al momento de repartir las comidas con lo cual se obtiene un mejor efecto y se reduce la incidencia de hipoglucemias (**Recomendación D** - ver mas adelante). Con respecto a la insulina inhalada, su próxima aprobación en América latina permitirá su utilización en estos pacientes.

Recomendación 8.7. En general se busca que el paciente hospitalizado con enfermedad intercurrente mantenga glucemias en un rango entre 100 y 199 mg/dl (**recomendación D**).

Recomendación 8.8. Si el paciente no tolera la vía oral o ésta debe ser suspendida ante la inminencia de una intervención quirúrgica o de un procedimiento que requiera ayuno prolongado, se puede mantener una infusión de una unidad de insulina cristalina por hora y agregar dextrosa en una proporción de 5 gramos por cada unidad de insulina (**recomendación D**). El goteo de insulina se puede ajustar para mantener la glucemia estable. A partir de la medianoche los requerimientos de insulina suelen disminuir a la mitad hasta el amanecer (**recomendación D**).

Justificación

Estudios experimentales han demostrado que glucemias en un rango entre 100 y 199 mg/dl no afectan la respuesta inmunológica del paciente ni cambian el pronóstico de su enfermedad intercurrente, excepto en el enfermo crítico manejado en cuidado intensivo donde cualquier grado de hiperglucemia empeora el pronóstico. Valores superiores a los 200 mg/dl si parecen interferir con una adecuada respuesta inmunológica del paciente (evidencia experimental) y valores inferiores a 100 mg/dl pueden colocar al paciente en riesgo de hipoglucemia, si su situación metabólica cambia abruptamente.

Los esquemas móviles para administrar la insulina prandial en el paciente hospitalizado mediante esca-

las de ajuste con base en la medición inmediata de la glucemia preprandial no han probado su efectividad y tienden a inducir inestabilidad en el manejo por falta de continuidad en los criterios y de disponibilidad de personal especializado para su implementación. Por éste motivo las guías actuales no recomiendan utilizar esquemas móviles. Se prefiere anticipar los requerimientos de acuerdo a la ingesta y ajustarlos según los resultados del monitoreo, partiendo de la base de que en el paciente hospitalizado el objetivo es corregir la descompensación aguda y manejar la enfermedad intercurrente y no necesariamente retener al paciente hasta que alcance euglucemia.

La infusión de insulina y dextrosa es el mejor método para mantener la glucemia estable en el paciente sin vía oral. La infusión debe aportar un mínimo de 600 calorías diarias que evita cambios desfavorables en el balance nitrogenado. Cuando se reinicia la vía oral están indicados los análogos de insulina de acción rápida por su facilidad de manejo en el medio intrahospitalario donde hay escasez de personal para administrar la insulina regular con la debida anticipación para cada comida y se hace muy difícil aportar los alimentos con el fraccionamiento apropiado para evitar hipoglucemias. Los análogos de insulina de acción prolongada todavía no han probado ser de mayor beneficio en el paciente hospitalizado.

¿Cuándo requiere insulina en forma definitiva una persona con DM2?

Recomendaciones

Recomendación 8.9. Una persona con DM2 requiere insulina cuando no logra alcanzar la meta de control glucémico con los CTEV y el uso adecuado y suficiente de los antidiabéticos orales disponibles, lo que indica que tanto su producción como su reserva de insulina se han reducido a un nivel crítico y la célula beta no responde al estímulo de los fármacos con acción secretagoga.

Recomendación 8.10. Las siguientes características permiten asumir que una persona con DM2 ha llegado a la etapa insulino requeriente

- Incapacidad para obtener y mantener niveles glucémicos adecuados y por ende una HbA1c en la meta preestablecida a pesar de recibir dosis máximas de dos o más fármacos antidiabéticos
- Control glucémico inadecuado en presencia de pérdida acelerada de peso y/o un peso cercano al deseable (En las personas con exceso significativo de peso el control glucémico inadecuado suele indicar más una falla en la implementación de los CTEV)

- Tendencia a la cetosis
- Aparición de una enfermedad crónica concomitante que cause descompensación de la diabetes en forma directa o a través del tratamiento
- Identificación de una causa secundaria durante el curso de la diabetes que comprometa severamente la acción y/o producción de insulina
- En casos de contraindicación para los ADO, como insuficiencia renal o hepática.

Justificación

Actualmente se acepta que la DM2 es una enfermedad progresiva y que la progresión está determinada fundamentalmente por un deterioro continuo de la función de las células beta que comienza a detectarse aún en el período de intolerancia a la glucosa y glucosa de ayuno alterada. Estudios como el UKPDS han demostrado que en el paciente con DM2 recién diagnosticada ya puede haber una pérdida de un 50% de la producción de insulina y que al cabo de 6 años la pérdida ya se acerca al 75%. Esto parece estar determinado genéticamente e implica una mayor apoptosis de las células beta que se acelera por el efecto de la glucotoxicidad (efecto tóxico de la hiperglucemia sostenida), de la lipotoxicidad (efecto tóxico del exceso de los ácidos grasos libres circulantes), de la toxicidad inducida por amilina (algunas formas de amilina producidas por el islote de Langerhans se depositan localmente y resultan tóxicas para el mismo) y de la toxicidad inducida por citoquinas, procedentes principalmente del tejido adiposo visceral.

En algunos casos puede haber un fenómeno autoinmune similar al de la diabetes tipo 1 y de hecho puede indicar que se trata de una diabetes tipo 1 de lenta progresión, aunque se prefiere utilizar el término LADA (Diabetes autoinmune latente del adulto) para aquellos pacientes que debutaron antes de los 50 años usualmente con descompensación aguda. En su mayoría no tienen sobrepeso y tienen anticuerpos anti-GAD positivos. La presencia de otros anticuerpos relacionados con haplotipos DR3/DR4 (como los antitiroideos) y/o el antecedente familiar de esta clase de anticuerpos predicen la presencia de LADA. En el UKPDS los pacientes que tuvieron anti-GAD positivos eran más jóvenes, más delgados, más descompensados y terminaron requiriendo insulina en los 6 años siguientes al diagnóstico.

El diagnóstico de falla severa en la producción de insulina se puede confirmar antes de iniciar insulina mediante pruebas como la incapacidad de elevar el nivel plasmático de péptido C en respuesta al estímulo con glucagón o glucosa, pero generalmente la decisión de iniciar insulina se basa en criterios clínicos.

Algunas enfermedades concomitantes pueden obligar el uso de insulina para obtener un buen control

ya sea por su naturaleza (por ejemplo las que dan lugar a una producción excesiva de hormonas contrarreguladoras) o por el tratamiento (como las que requieren corticoides en forma crónica).

La diabetes secundaria a otras causas puede no ser reconocida inicialmente y por lo tanto manejada como diabetes tipo 2 hasta que se hace insulino-requiriente en forma temprana o aparecen manifestaciones de la enfermedad de base como en el caso de la pancreatitis crónica.

¿Qué tan temprano se debe iniciar insulino-terapia basal en las personas con DM2?

Recomendaciones

Recomendación 8.11. El grupo de consenso considera que la insulino-terapia debe iniciarse cuando las personas con DM2 no logran un control adecuado aún con dosis submáximas de ADO, con el fin de alcanzar el control metabólico en un período no mayor de 6 meses (**Recomendación D**).

Recomendación 8.12. En un principio se recomienda agregar insulina basal al tratamiento con ADO sin suspenderlos (**Recomendación A**). Para ello se suele emplear insulina de acción intermedia como la NPH administrada a la hora de dormir, aunque los análogos de acción prolongada como la glargina administrada una vez al día y el detemir administrado dos veces al día cubren mejor los requerimientos basales y producen menos hipoglucemia, especialmente nocturna. Por lo tanto podrían permitir el logro de un control más estricto en aquellos pacientes cuya limitante es la hipoglucemia (**Recomendación D**). Su principal desventaja es el mayor costo.

Recomendación 8.13. Para el ajuste de la dosis de insulina basal se debe tener en cuenta principalmente la glucemia de ayuno. La forma más segura de titularla consiste en comenzar con 10 unidades y aumentar o disminuir de 2 en 2 unidades si la glucemia en ayunas permanece por fuera de las metas en dos o tres mediciones sucesivas que al comienzo deben ser diarias (ver capítulo sobre metas de control).

Justificación

Cuando aún existe una reserva pancreática de insulina, la reposición del requerimiento basal de la hormona especialmente durante el período de ayuno permite adecuar la respuesta prandial endógena a los alimentos siempre y cuando se ingieran en forma fraccionada y moderada y se mantengan los antidiabéticos orales.

Un metanálisis demostró que la combinación de anti-diabéticos orales en el día (metformina y sulfonilurea) y NPH nocturna era la mejor combinación por producir menos hipoglucemias y menor ganancia de peso (evidencia nivel 1). La hipoglucemia por lo general tiende a ser menos severa en los regímenes basales de insulina que cuando se da en forma intensiva, pero sigue siendo una limitante importante para lograr la meta de HbA1c con insulinoterapia.

Las nuevas insulinas análogas como la glargina administrada una vez al día o la detemir administrada dos veces al día han dado mejor resultado que la NPH nocturna en tratamientos combinados. Los experimentos clínicos demuestran que se obtiene la misma meta de HbA1c con menos hipoglucemias (evidencia nivel 1) debido a que tienen una menor variabilidad inter e intraindividual y una vez alcanzada la concentración efectiva en sangre, su nivel tiende a permanecer constante, sin producir picos. Se ha calculado que con el uso de análogos de acción prolongada en reemplazo de la NPH se podría obtener una reducción adicional de la HbA1c del orden de 1% sin incrementar el riesgo de hipoglucemia. Desafortunadamente el costo se incrementa considerablemente y constituye la principal limitante para generalizar su uso.

En un estudio reciente que comparó diferentes formas de titular la insulinoterapia basal con glargina, se demostró que se alcanzaba la meta de control glucémico de manera más rápida e igualmente segura cuando el propio paciente incrementaba la dosis cuando tenía tres mediciones de glucemia en ayunas sucesivas por encima de la meta establecida que cuando lo hacía con base en la recomendación del médico durante cada consulta.

¿Cuándo de deben agregar dosis prandiales de insulina en personas con DM2?

Recomendaciones

Recomendación 8.14. Cuando el paciente ha logrado la meta de glucemia en ayunas pero no la de HbA1c o ésta tiende a elevarse de nuevo, se hace necesaria la administración de insulina de acción corta prandial (**Recomendación D**). Si se emplea insulina regular, esta debe administrarse media hora antes de comenzar la ingesta (**Recomendación D**). Si se emplea un análogo de acción rápida, se debe administrar al momento de iniciar la ingesta (**Recomendación D**). Aunque también se puede administrar al terminar de comer, al hacerlo se pierde la ventaja sobre la insulina regular que consiste en menor riesgo de hipoglucemia postprandial por lo cual ya no se requiere ingerir colaciones intermedias. Los análogos de insulina de acción rápida tienen una

duración de alrededor de 4 horas. La insulina inhalada será próximamente también una alternativa que se administrará al inicio de cada alimento con una farmacocinética similar a la de los análogos de insulina

Recomendación 8.15. Para establecer la dosis de insulina de acción corta se debe tener en cuenta el contenido de carbohidratos de cada comida, calculando alrededor de 1 unidad por cada 10 a 15 gramos (**Recomendación B**). Sin embargo, la medición de la glucemia post-prandial a las 2 horas es el mejor parámetro para hacer los ajustes de dosis cuando se vaya a ingerir un carbohidrato de características y cantidades similares (**Recomendación D**) (ver capítulo sobre metas). Las proteínas en gran cantidad aumentan el requerimiento de insulina de las comidas y las grasas retardan la absorción de los alimentos por lo cual también puede ser necesario aumentar la dosis (**Recomendación D**). Inicialmente puede ser necesario solo un bolo diario de insulina para cubrir aquella comida que está elevando la glucemia post-prandial por encima de la meta (**Recomendación D**).

Recomendación 8.16. Cuando se inicien los bolos prandiales de insulina se hace innecesario continuar la administración de secretagogos de insulina como las sulfonilureas por lo cual se deben suspender (**Recomendación D**). Otros ADO cuyo mecanismo de acción es sensibilizar la acción de la insulina se pueden continuar y podrían continuar siendo útiles (**Recomendación D**).

Recomendación 8.17.

Las mezclas fijas de insulina de acción intermedia y corta como la que tiene 70 unidades de NPH y 30 de regular se deben administrar antes de las comidas al menos dos veces al día y aumentan el riesgo de hipoglucemia sin lograr un control glucémico adecuado en la mayoría de los casos. Por lo tanto el grupo de consenso no los recomienda.

Recientemente se ha propuesto una alternativa empleando mezclas fijas de análogo de insulina rápida con análogo de insulina intermedia pero aunque el riesgo de hipoglucemia puede disminuir, sigue siendo difícil lograr un control glucémico óptimo por lo que el grupo de consenso recomienda cautela en su utilización.

Justificación

En la medida en que progresa el deterioro de la función de la célula beta, la insulinoterapia basal se hace insuficiente y es necesaria la adición de bolos para aportar la insulina que demanda la ingesta principalmente de carbohidratos. Clínicamente esto se hace evidente en la medida en que no se alcanza la

meta de HbA1c a pesar de tener glucemias en ayunas adecuadas y que las glucemias postprandiales continúan por fuera de la meta. Un algoritmo reciente de la ADA y la EASD propone que se comience el suplemento prandial administrando insulina de acción corta antes de aquella comida del día que está causando el mayor grado de descompensación y se vaya aumentando el número de bolos a necesidad.

Cuando se alcanzan los tres bolos para las tres comidas principales al tiempo con la suplencia basal, se habla de insulino terapia intensiva que ha demostrado ser efectiva para optimizar el control glucémico en personas con DM2 como se demostró en el estudio de Kumamoto y en el de Veteranos, aunque en éste último se observó que se pueden requerir dosis mayores de 100 unidades diarias para lograrlo.

No se concibe una insulino terapia intensiva sin un automonitoreo intensivo que permita adecuar las dosis a los requerimientos causados por la ingesta y a la necesidad de mantener las glucemias dentro de las metas establecidas. Esto se puede lograr con tres dosis de insulina regular y una dosis nocturna de NPH como se demostró también en el DCCT en pacientes con DM1, pero la frecuencia de hipoglucemias se incrementa significativamente. La sustitución de la insulina regular por análogos de acción rápida disminuye el riesgo de hipoglucemia y facilita su uso (no requiere esperar la media hora y permite calcular la dosis ante la vista del plato) pero si se emplea con NPH como insulina basal, esta debe administrarse dos veces al día (antes del desayuno y al acostarse).

Cuando la NPH se reemplaza por un análogo de acción prolongada se reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia como se ha demostrado en varios experimentos clínicos, por lo cual se puede intentar un control glucémico mas estricto.

Varios consensos, incluyendo la propuesta conjunta mas reciente de la ADA y la EASD, consideran que ya no hay indicaciones para las mezclas fijas de insulina regular con NPH. Sin embargo, experimentos clínicos recientes con premezclas de análogos de insulina rápida e intermedia han demostrado que son tan eficaces como la insulino terapia basal para alcanzar las metas de control glucémico.

¿Qué consideraciones generales se deben tener al iniciar insulino terapia en personas con DM2?

Recomendación 8.18. El grupo de consenso considera que el paciente con diabetes tipo 2 que requiere insulina en forma transitoria o definitiva debe ser manejado preferiblemente por un médico especialis-

ta y un equipo de profesionales de la salud con entrenamiento en diabetes (recomendación D).

Recomendación 8.19. Toda persona con DM2 que inicie insulina está en capacidad de realizar automonitoreo en casa y debe tener acceso a un glucómetro y a tirillas reactivas suficientes.

Justificación

La única forma de adecuar la dosis de insulina para controlar efectivamente las glucemias es mediante el automonitoreo. Existen múltiples variables que pueden afectar la respuesta de la insulina a las circunstancias de la vida cotidiana, por lo cual se requieren ajustes frecuentes de la dosis. Es necesario capacitar al paciente para que pueda tomar decisiones respecto a las dosis de insulina y a la forma de calcular el contenido calórico de los alimentos mediante el conteo de carbohidratos. Este tipo de instrucción debe ser impartido por un equipo multidisciplinario como el que se encuentra en unidades y centros de diabetes con médicos y profesionales de la salud entrenados en el manejo de insulino terapia intensiva. Pretender hacerlo a nivel de atención primaria sin el equipo ni la preparación necesarias disminuye su efectividad para alcanzar las metas y aumenta el riesgo de hipoglucemias severas. Por ello resulta costo-efectivo que todo paciente que requiera insulina y especialmente el que requiera insulino terapia intensiva sea remitido a una unidad o centro de diabetes o en su defecto a un médico especialista que tenga experiencia en este tipo de manejo.

¿Cómo manejar a la persona con DM2 que será sometida a una cirugía y requiere insulina?

Existen varios esquemas de insulino terapia. A continuación se detallan los más usados:

- Para cirugías cortas y no complicadas en pacientes que no estaban recibiendo insulina, se puede agregar pequeños bolos subcutáneos de insulina de acción rápida si la glucemia es mayor de 200 mg/dl (**recomendación B**). Es recomendable que este tipo de esquema sea aplicado por un anestesiólogo con entrenamiento especial en manejo de personas con diabetes (**recomendación D**).
- Para cirugías cortas y no complicadas en pacientes que estaban recibiendo insulina, se puede aplicar una dosis subcutánea de insulina NPH a primera hora antes de cirugía, equivalente a 50% de la dosis matutina o 30% de la dosis diaria (**recomendación B**). Si la cirugía se atrasa o se prevé un ayuno postoperatorio prolongado, agre-

gar una infusión de dextrosa a razón de 5 g/h (**recomendación B**). Se debe mantener la dextrosa hasta que el paciente tolere la vía oral (**recomendación D**). Disminuir la infusión de dextrosa o considerar una dosis de insulina de acción rápida si la glucemia es mayor de 200 mg/dl

c. Para cirugías largas, complicadas o de emergen-

cia se recomienda una infusión de una unidad de insulina cristalina por hora con infusión simultánea de dextrosa a razón de 5 g/h (**recomendación B**). La insulina se puede ajustar para mantener la glucemia entre 150 y 200 mg/dl y se debe mantener la dextrosa hasta que el paciente tolere la vía oral (**recomendación D**).

Tabla 8.2. Características de los diferentes tipos de insulina aplicada por vía subcutánea.

Tipo de insulina	Inicia efecto	Pico	Duración efecto
Cristalina o regular	0.25-1 h	1.5-5 h	5-8 h (s/dosis)
Análogos acción rápida Lis-pro, Aspart, Glucicina	10 min	1 h	2-4 h
NPH	0.5-2 h	4-12 h	8-24 h (s/dosis)
Análogo de insulina Detemir	1-2 h	No tiene	10-18 h (s/dosis)
Análogo de insulina Glargina	0.5-2 h	No tiene	24 h
Insulina Inhalada	32 min	1.5-5 hs	5-8 hs

Nota: En el caso de las premezclas el inicio y duración del efecto al igual que el tiempo de presentación de los picos varía según la dosis de cada uno de los componentes y de las proporciones en que vienen premezclados.

Tabla 8.3. Esquemas de insulinoterapia más utilizados en la persona con DM2. Las cifras entre paréntesis corresponden a los porcentajes de la dosis total más recomendados.

Esquema	Antes del desayuno	Antes del almuerzo	Antes de la cena	Antes de acostarse
Basal + ADO	ADO durante el día			NPH
Basal con glargina ± ADO	En DM2 no hay una diferencia significativa entre diversas horas de aplicación glargina, mientras sea una vez al día a la misma hora.			
Basal con Detemir ± ADO	Detemir	Nada	Detemir	Nada
Basal convencional	NPH	Nada	Nada	NPH
Premezcla convencional	NPH/regular 70/30	Nada	NPH/regular 70/30	Nada
Premezcla análogos	N/ Análogo rápido 70/30	Nada	N/ Análogo rápido 70/30	Nada
Intensivo convencional	Regular	Regular	Regular	NPH
Intensivo con análogo rápido	NPH con Análogo rápido	Análogo rápido	Análogo rápido	NPH
Basal-bolo con análogos	Análogo rápido	Análogo rápido	Análogo rápido	Glargina (am o pm)

Nota: la dosis total y los porcentajes de cada fracción deben ajustarse con base en los resultados del automonitoreo. Se recomienda inicialmente un ajuste de alrededor de dos unidades por dosis cuando se emplean insulinas de origen humano.

Capítulo 9

Complicaciones agudas severas de la DM2 *

Las complicaciones agudas de la diabetes se refieren a la hipoglucemia y a la hiperglucemia severas.

Hipoglucemia

- La hipoglucemia severa en la persona con DM2 es más frecuente cuando se busca un control estricto de la glucemia, sobre todo en los que reciben sulfonilureas o se aplican insulina.
- El aumento en la frecuencia de hipoglucemias puede indicar el comienzo o empeoramiento de una falla renal que tiende a prolongar la vida media de la insulina circulante.
- Hay situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia en la persona con DM:
 1. Retrasar u omitir una comida
 2. Beber alcohol en exceso o sin ingerir alimentos simultáneamente
 3. Hacer ejercicio intenso sin haber ingerido una colación apropiada
 4. Equivocarse en la dosis del hipoglucemiante como le puede ocurrir a personas de edad avanzada que olvidan si ya tomaron la medicina o que no ven bien la dosis de la insulina que están empacando en la jeringa, etcétera.

Tratamiento de la hipoglucemia

La hipoglucemia en la persona con DM debe ser manejada en forma sistemática. Este manejo suele seguir los siguientes pasos:

1. Administrar una sola dosis de azúcar simple que puede ser un vaso de gaseosa corriente o un vaso de agua con tres cucharadas de azúcar, o el equivalente a 20-25 g de glucosa.
2. Si la persona ha perdido el conocimiento o se encuentra obnubilada y se niega a ingerir azúcar, se le aplica una ampolla subcutánea o intramuscular de un miligramo de glucagón o se le administra un bolo intravenoso de dextrosa que contenga 25 g.
3. Después de haber recibido la dosis oral o parenteral de glucosa y siempre y cuando esté consciente y se sienta en capacidad de ingerir alimentos, la persona debe ingerir una colación rica en carbohidratos.

Hiperglucemia severa

Las dos formas de presentación de la descompensa-

ción hiperglucémica severa son el estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (EHHNC) y la cetoacidosis diabética (CAD). Las dos comparten características comunes y su manejo es muy similar. En la Tabla 9.1 se describen estos aspectos destacando las diferencias clínicamente significativas.

Manejo del EHHNC y la CAD

Se debe manejar en un medio hospitalario y es recomendable que durante las primeras horas esté siempre presente un profesional de la salud especializado en el cuidado de la diabetes. Entre los elementos mínimos que debe tener el centro hospitalario debe figurar un equipo de hidratación parenteral que permita cuantificar microgoteo y un glucómetro con tirillas reactivas.

1. Manejo inmediato (primeras dos a tres horas)

- Hidratación: la reposición debe hacerse en lo posible con solución salina normal (SSN 0.9%). El paciente requiere 1 a 1.5 litros en la primera hora y otro tanto en las siguientes dos horas. La velocidad del goteo depende del grado de hipovolemia y requiere un monitoreo muy cuidadoso si el paciente presenta alguna evidencia de falla cardíaca o renal. En el EHHNC la reposición de la volemia es crucial y debe ser vigorosa.
- Insulina: se administra en infusión continua a razón de 0.1 unidad por kg de peso y por hora. Debido a la resistencia a la insulina generada por la cetoacidosis, el paciente con CAD suele requerir un bolo IV inicial de 0.4 unidades por kg que se repite a la hora si la glucemia no ha descendido al menos un 10%.
- Potasio: se inicia una vez que se haya demostrado diuresis y cuando la acidosis esté parcialmente corregida. Se recomienda no administrar más de 40 mEq/hora.
- Bicarbonato: su empleo es controvertido pero tiende a ser favorable cuando el pH es menor de 7.0 y la vida del paciente está en peligro. Generalmente basta con una infusión de 1 a 2 mEq por kg de peso en la primera hora o hasta que el pH se eleve a 7.0 o 7.1. Cuando se administra bicarbonato se debe iniciar al mismo tiempo la reposición de potasio.
- Monitoreo de glucemia: debe hacerse cada hora con glucómetro que permita conocer el

* (Versión 2000)

Tabla 9.1. Principales características de los síndromes de descompensación aguda y severa de la glucemia

Característica	Estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (EHHNC)	Cetoacidosis diabética (CAD)
Más frecuente en	DM2	DM1
Problema predominante	Hipovolemia	Acidosis
Glucemia	> 600 mg/dl	> 300 mg/dl
Osmolaridad	> 330 mOsm/l	Puede estar alta
Cetonuria	Puede estar presente (+)	+++(> 80 mg/dl)
Cetonemia	Suele estar negativa	> 2 dils (>50 mg/dl)
Acidosis	Generalmente ausente	Siempre presente (pH<7.3 y bicarbonato de sodio <15 mEq/l)
Estado de conciencia	Suele estar alterado	Suele estar normal

Fórmula para calcular la osmolaridad: $mOsm/l = 2(Na+K \text{ en mEq/l}) + (Glucemia \text{ en mg/dl}/18)$

resultado inmediato para hacer las modificaciones del caso.

Se considera que el paciente ha superado la fase aguda cuando el pH es mayor de 7.3 y/o la osmolaridad es menor de 330 mOsm/l. Para entonces no debe haber signos de hipovolemia y la glucemia debe estar igual o menor a 250 mg/dl.

2. Tratamiento ulterior

- Hidratación: en lo posible la hidratación debe continuarse por vía oral con agua *ad libitum*. Si el paciente no tolera aún la vía oral, se puede continuar la hidratación con soluciones calóricas como dextrosa en agua destilada (DAD) o en solución salina (DSS) al 5% y una infusión de insulina cristalina a razón de 0.2 unidades por gramo de dextrosa.
- Nutrición: se debe iniciar la vía oral tan pronto la tolere el paciente, con pequeñas porciones de carbohidratos fraccionadas en el día.
- Insulina: una vez restablecida la vía oral, se puede iniciar insulina cristalina subcutánea a razón de 5 a 10 unidades antes de cada comida principal que se pueden ajustar con base en el valor de glucemia al momento de la aplicación.

3. Complicaciones

- Hipoglucemia: se previene iniciando oportunamente la reposición de calorías. Se recomienda comenzar infusión de dextrosa (DAD o DSS al 5%) cuando la glucemia ha descendido a 250 mg/dl.
- Edema cerebral: se previene evitando al inicio soluciones hipotónicas como la solución salina al medio normal. Estas sólo se recomiendan cuando la hiperosmolaridad es muy severa y sostenida (osmolaridades por encima de 360 mOsm/l).
- Hipokalemia: se previene administrando potasio oportunamente (ver manejo inicial).
- Acidosis hiperclorémica: se previene evitando el exceso de solución salina. Por ello se prefiere la hidratación por vía oral tan pronto sea posible.
- Trombosis venosa: se previene con adecuada hidratación, movilización temprana y profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Con frecuencia las descompensaciones agudas severas del paciente con diabetes son causadas por enfermedades intercurrentes como las infecciones cuyo diagnóstico y tratamiento deben ser oportunos y adecuados.

Capítulo 10

Complicaciones oftalmológicas *

Las complicaciones oftalmológicas son de alta prevalencia y severidad en el paciente con diabetes. Entre un 20 y 80% las padecen a lo largo de la evolución de la enfermedad. La diabetes es la segunda causa de ceguera en el mundo.

Un 10 a 25% de los paciente pueden tener retinopatía desde el momento del diagnóstico de la DM2. Por ello se debe realizar el examen oftalmológico en la primera consulta.

Todas las estructuras del globo ocular pueden verse afectadas por la diabetes mellitus; incluso algunas alteraciones visuales pueden tener origen en estructuras extraoculares, como es el caso de las neuropatías de los oculomotores, las neuritis del trigémino o del segundo par craneano. Así mismo, las infecciones oftalmológicas siempre deben ser una consideración prioritaria en el diabético.

El control óptimo de la glucemia y de la presión arterial han demostrado ser de la mayor utilidad en la prevención primaria y secundaria de la retinopatía diabética (evidencia nivel 1). El hábito tabáquico, la hipertensión arterial y las dislipidemias son patologías asociadas frecuentes y que incrementan el riesgo de morbilidad ocular (evidencia nivel 1).

Hasta el presente, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado ser efectivo para prevenir o tratar la retinopatía diabética en humanos. Sin embargo, la remisión oportuna al oftalmólogo permite determinar entre otras cosas el momento adecuado para iniciar fotocoagulación de la retina como medida de prevención terciaria (recomendación D).

Clasificación de las oftalmopatías

1. Retinopatía diabética

- Retinopatía no proliferativa (basal): hallazgo de microaneurismas y hemorragias (puntos rojos) y/o exudados duros. Poner especial atención a los exudados circinados cercanos a la mácula porque sugieren presencia de maculopatía.
- Retinopatía preproliferativa: presencia de áreas isquémicas (exudados algodonosos, zonas no profundizadas visibles mediante angiofluoresceinografía, etcétera).
- Retinopatía proliferativa: presencia de vasos de neoformación en cualquier sitio de la retina, hemorragias prerretinianas, aparición de tejido fibroso, rubéosis del iris.
- Maculopatía: presencia de edema macular que

puede no ser visible con la oftalmoscopia de rutina. Es una de las causas de pérdida rápida de agudeza visual.

- La OMS define como etapas clínicas terminales la presencia de compromiso significativo de la agudeza visual, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y amaurosis.

2. Catarata

La opacificación del cristalino es más frecuente y precoz en la persona con diabetes.

3. Glaucoma

Se puede presentar especialmente cuando hay compromiso proliferativo de los vasos de la cámara anterior del ojo. La determinación de la presión intraocular debe ser de rutina en la persona con diabetes.

4. Córnea

Aunque las lesiones de córnea no son más frecuentes en el diabético, cuando tienen un origen infeccioso pueden ser más difíciles de tratar y requieren atención especial.

Diagnóstico de la retinopatía

Detección precoz

Es conveniente que toda persona con DM2 sea examinada anualmente desde su diagnóstico (recomendación D) aunque puede ser costo-efectivo un control cada dos años en personas de bajo riesgo (evidencia nivel 2). Se puede hacer con una fotografía de retina mediante una cámara no midriática o con una oftalmoscopia a través de pupila dilatada. Ambos procedimientos deben ser realizados e interpretados por personas con entrenamiento específico. Si no se dispone de alguno de estos recursos, es preferible remitir el paciente directamente al oftalmólogo. En todo caso, ante la presencia de cualquier hallazgo sugestivo de retinopatía, la remisión es indispensable (recomendación D para todas). Los primeros hallazgos de retinopatía diabética suelen ser "puntos rojos" que indican presencia de microaneurismas o microhemorragias.

Examen oftalmológico completo

Este comprende tres estudios básicos:

1. Agudeza visual. Siempre debe tenerse en cuenta

* (Versión 2000)

que la hiperglucemia produce cambios reversibles en la refracción. Se debe evaluar la agudeza visual cuando el paciente esté compensado metabólicamente.

2. Fondo de ojo con pupila dilatada
3. Tonometría

El oftalmólogo determinará la necesidad de procedimientos diagnósticos o terapéuticos especiales como:

- Angiografía con fluoresceína
- Fotocoagulación
- Vitrectomía
- Criocoagulación

Emergencias oftalmológicas

El paciente debe remitirse al oftalmólogo con carácter urgente cuando:

- Ocurre una pérdida rápida de la agudeza visual que no se explica por cambios significativos en la glucemia
- Se presenta dolor agudo en el globo ocular.
- Se presentan escotomas (sensación de "moscas volantes", manchas fugaces, etcétera).

Prevención

Primaria

Consiste en la adopción de medidas para evitar la aparición de retinopatía como el buen control de la glucemia (recomendación A).

Secundaria

Consiste en evitar la progresión de la retinopatía mediante adecuado control glucémico (recomendación AA) y de la hipertensión arterial (recomendación AA). En caso de retinopatía preproliferativa o maculopatía se puede realizar fotocoagulación temprana para que no se desarrolle neovascularización (recomendación A).

Terciaria

Consiste en evitar pérdidas permanentes de la agudeza visual o amaurosis mediante la fotocoagulación oportuna, amplia y suficiente cuando comienza la proliferación vascular (recomendación AA). La vitrectomía se hace cuando se presenta una hemorragia vítrea que no se reabsorbe en un tiempo prudencial.

En la Tabla 2 del anexo 2 se describen los NNT para prevenir eventos relacionados con retinopatía.

Capítulo 11

Complicaciones renales *

La nefropatía puede estar presente en el 10 al 25% de los pacientes con DM2 al momento del diagnóstico. Aunque existen cambios precoces relacionados con la hiperglucemia como la hiperfiltración glomerular, el riesgo de desarrollar una insuficiencia renal solamente se hace significativo cuando se empieza a detectar en la orina la presencia constante de albúmina en cantidades significativas que se pueden medir mediante métodos de inmunoensayo pero todavía no son detectables con los métodos químicos para medir proteinuria. Por este motivo a dichas cantidades de albúmina en la orina se les denomina microalbuminuria. Un 20-40% de los pacientes con microalbuminuria progresa a nefropatía clínica y de éstos un 20% llega a insuficiencia renal terminal al cabo de 20 años.

Clasificación de la nefropatía

1. Nefropatía incipiente (temprana o subclínica)

Caracterizada por la presencia de microalbuminuria persistente en dos o más muestras tomadas durante un intervalo de tres meses.

2. Nefropatía clínica

Caracterizada por la presencia de proteinuria detectable mediante métodos químicos de rutina. Se considera una etapa por lo general irreversible que tiende a progresar a la insuficiencia renal crónica y puede también producir un síndrome nefrótico. En esta etapa se suele detectar por primera vez la elevación de la tensión arterial, aunque en muchos pacientes la hipertensión arterial antecede a la nefropatía y de hecho se constituye en un factor de riesgo para ella. Esta etapa puede subdividirse en leve a moderada cuando sólo hay proteinuria y severa cuando ya hay deterioro de la función renal determinada por una depuración de creatinina (DCr) inferior a 70 cc/min con elevación de la creatinina sérica.

3. Insuficiencia renal crónica avanzada

Se caracteriza por una disminución del aclaramiento o depuración de la creatinina por debajo de 25-30 ml/min. A partir de este momento ya se empiezan a presentar otros problemas como las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, la anemia, la insuficiencia cardíaca, etcétera. Por lo tanto el paciente debe ser remitido al nefrólogo si el médico

no dispone de entrenamiento especializado en el manejo integral del paciente renal crónico.

4. Falla renal terminal

Se considera que el paciente ha alcanzado la etapa de nefropatía terminal cuando la depuración de creatinina es igual o inferior a 10 cc/min y/o la creatinina sérica igual o mayor a 3.4 mg/dl (300 mmol/l). En esta etapa ya el paciente requiere diálisis y eventualmente un trasplante de riñón, aunque en la persona con diabetes se tiende a adoptar estas medidas en forma más temprana.

Nefropatía no diabética en la persona con diabetes

Se debe tener en cuenta que hasta un 10% de las nefropatías en personas con diabetes pueden ser de origen no diabético. Esto se debe sospechar especialmente cuando no hay evidencia de retinopatía asociada en un paciente con nefropatía clínica. En pacientes de edad avanzada debe tenerse en cuenta la posibilidad de una estenosis de la arteria renal, en cuyo caso estarían contraindicados los inhibidores de la enzima convertidora (IECA).

Evaluación de la nefropatía diabética

Se basa en la medición de la microalbuminuria, de la proteinuria y de la filtración glomerular (ver algoritmo en Figura 11.1)

En un paciente a quien no se le ha realizado ninguna prueba renal, se recomienda en primer lugar la detección de proteína en una muestra aislada de orina por método semicuantitativo (tirilla).

- Si la proteinuria es positiva y no hay evidencia de infección urinaria o contaminación por sangre menstrual, se debe proceder a cuantificar la proteinuria en orina de 24 horas. Esta es significativa cuando es igual o mayor a 0.5 gramos/24 horas. En este caso conviene también evaluar la función renal que puede estar ya deteriorada. La tasa de filtración glomerular se puede conocer midiendo la depuración de creatinina. Sin embargo, la determinación del nivel de creatinina sérica constituye un buen índice en personas que no estén desnutridas ni muy afeadas.
- Si la proteinuria es negativa, se debe proceder a medir microalbuminuria. Para su detección inicial (pesquisaje), la microalbuminuria se puede medir utilizando un método semicuantitativo como tirilla o pastilla reactiva, pero siempre se debe confirmar por un método cuantitativo estandarizado (turbidimétrico

* (Versión 2000)

o inmunoquímico) tomando una muestra de orina de 24 horas o una muestra de la primera orina de la mañana, en cuyo caso hay que medir también creatinuria y calcular un índice microalbuminuria/creatinuria. Algunos centros utilizan las muestras minutas de orina cuya recolección requiere un estricto control del tiempo desde la última evacuación.

- Debido a la gran variabilidad de la excreción individual de albúmina, si el primer resultado es positivo, se recomienda al menos otra medición antes de hacer el diagnóstico. Si los dos resultados no coinciden, se debe realizar una tercera determinación. Dos resultados positivos de tres tomados en un intervalo de tres meses hacen el diagnóstico de microalbuminuria. La prueba no debe realizarse en pacientes con infecciones del tracto urinario, descompensación metabólica, estado febril, insuficiencia cardíaca, coincidencia con la menstruación o que hayan tenido relaciones sexuales el día previo. En la Tabla 11.1 se describen los rangos de microalbuminuria que permiten identificar las diferentes etapas de la nefropatía diabética.
- La creatinina sérica suele elevarse cuando ya hay proteinuria positiva (etapa de nefropatía clínica), pero conviene medirla desde un comienzo. La DCr o la filtración glomerular isotópica se debe medir a partir del momento en que la creatinina sérica comience a elevarse. En los casos donde se sospecha una nefropatía no diabética se puede encontrar un deterioro de la función renal sin la presencia de proteinuria.

Prevención

Primaria

Consiste en la adopción de medidas para evitar la aparición de la nefropatía, como un adecuado control de la glucemia (recomendación AA) y de la tensión arterial (recomendación AA).

Secundaria

Consiste en detener la progresión de la nefropatía. Esto se logra fundamentalmente mediante un buen control

de la glucemia (recomendación AA), y de la hipertensión arterial si la hay (recomendación B). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA- pueden ser utilizados para prevenir el desarrollo de nefropatía clínica (y eventos cardiovasculares) en personas mayores de 55 años con DM y algún otro factor de riesgo cardiovascular asociado, aun sin microalbuminuria ni hipertensión arterial (recomendación AA). Los IECA también deben preferirse para detener o demorar el proceso en personas con DM2 durante la etapa de nefropatía temprana (recomendación B) y durante la etapa de nefropatía clínica (recomendación A). Algunos bloqueadores de los canales del calcio han demostrado una eficacia similar a la de los IECA en algunos estudios, pero no en todos (evidencia nivel 2). La combinación de un IECA con un antagonista de los canales de calcio puede ser aún mejor, especialmente si no se logra controlar la hipertensión arterial con monoterapia (evidencia nivel 2). La evidencia preliminar sugiere que los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen una acción antiproteínica similar a la de los IECA (evidencia nivel 2). En las etapas clínicas avanzadas, el control de la hipertensión arterial sigue siendo de crucial importancia (recomendación B) y también se puede restringir la ingesta de proteínas que ha demostrado ser útil para retardar el deterioro renal en personas con DM1 (evidencia nivel 1). El total de proteínas no debe ser mayor de 0.8 g/kg y la mitad debe ser de origen vegetal (granos, etcétera) (recomendación D). La hipercolesterolemia, la anemia y la insuficiencia cardíaca también son factores que aceleran el proceso y deben en lo posible ser corregidos (recomendación D).

El paciente debe ser remitido al nefrólogo si el médico tratante no tiene experiencia en el manejo integral de la insuficiencia renal crónica, especialmente cuando el deterioro de la función renal es muy acelerado (mayor de 5 cc en seis meses), la creatinina es mayor de 3.0 mg/dl o la depuración de creatinina es inferior a 30 cc/min (recomendación D).

Terciaria

Consiste en adoptar medidas como diálisis y trasplante

Tabla 11.1. Rangos de microalbuminuria que permiten identificar las diferentes etapas de la nefropatía diabética.

Muestra		Recolección parcial de la primera orina de la mañana	Recolección de orina en 24 horas	Recolección de orina nocturna minutada
Unidades		Relación microalbuminuria /creatinuria en mg/g ⁽¹⁾	Microalbu-minuria en mg/24 horas	Microalbu-minuria en mcg/minuto
Etapas	No nefropatía	< 30 ⁽²⁾	< 30	< 20
	Nefropatía temprana (microalbuminuria)	30 a 300 ⁽²⁾	30-300	20-200
	Nefropatía clínica (proteinuria)	> 300 ⁽²⁾	> 300	> 200

(1) Para convertir a mg/mmol se divide por 8.84

(2) Algunos centros consideran un valor más bajo para hombres porque excretan más creatinina urinaria (22 y 220 mg/g respectivamente)

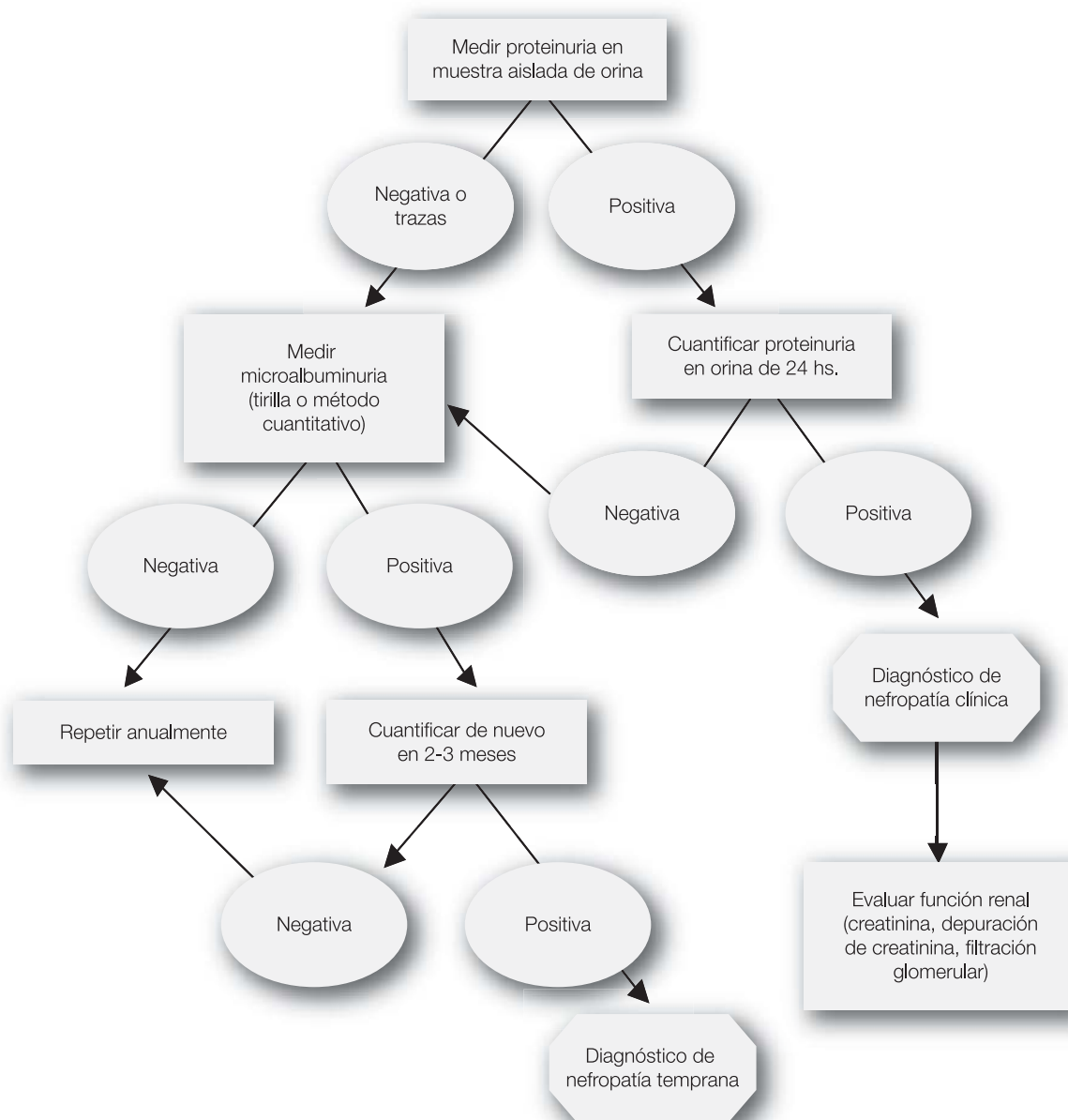
con el objeto de preservar la vida y optimizar la calidad de vida del paciente con insuficiencia renal terminal. La mejor opción es la diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) (recomendación D). Alternativamente se puede utilizar la hemodiálisis. Sin embargo, el mejor tratamiento es el trasplante renal que actualmente tiene un buen pronóstico tanto para el paciente como para el órgano trasplantado (evidencia nivel 1).

En la Tabla 3 del anexo 2 se describen los NNT para evitar aparición o progresión de nefropatía con tratamiento farmacológico en personas con DM2.

Control de los factores agravantes

Diversas situaciones pueden empeorar la evolución de la complicación renal entre ellas las infecciones urinarias, prostatismo o vejiga neurogénica. Así mismo debe evitarse el uso de medicamentos nefrotóxicos, incluyendo los medios de contraste, aminoglicósidos y antiinflamatorios no esteroideos por largo tiempo (recomendación D). Si es indispensable realizar un estudio imagenológico que requiera medio de contraste, debe hidratarse convenientemente al paciente desde la víspera del examen.

Figura 11.1. Algoritmo para el estudio de la nefropatía en la persona con diabetes



Capítulo 12

Complicaciones neurológicas *

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente y precoz de la diabetes. A pesar de ello suele ser la más tardíamente diagnosticada. Su prevalencia es difícil de establecer debido a la ausencia de criterios diagnósticos unificados, a la multiplicidad de métodos diagnósticos y a la heterogeneidad de las formas clínicas. Su evolución y gravedad se correlacionan con la duración de la enfermedad y el mal control metabólico.

La detección depende de la sensibilidad de los métodos diagnósticos empleados. Así por ejemplo, a través de métodos electrofisiológicos es posible detectar neuropatía en la casi totalidad de los

pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico o poco tiempo después.

Existe la posibilidad de que una persona con DM2 padezca otros síndromes neurológicos distintos a aquellos causados por la diabetes, por lo que el clínico debe estar atento al diagnóstico diferencial.

Los diferentes síndromes clínicos de la neuropatía diabética se superponen y pueden ocurrir simultáneamente, por eso resulta difícil clasificarlos. En la Tabla 12.1 se describen las características de las diferentes formas de neuropatía con base en una clasificación adaptada para el uso del clínico no especializado.

Tabla 12.1. Clasificación de las formas clínicas más comunes de la neuropatía diabética.

Clasificación	Manifestaciones clínicas más importantes	Area afectada
Neuropatía periférica (distal y simétrica)	- Dolor, disestesias y parestesias de predominio nocturno - Pérdida de la sensibilidad - Disminución o abolición del reflejo aquiliano - Suele ser progresiva	- Extremidades, de predominio en miembros inferiores
Mononeuropatía de nervio craneano	- Dolor agudo localizado de comienzo brusco seguido de parálisis que suele ser reversible	- Pares craneanos III, IV, VI o VII.
Neuropatía toracoabdominal (truncal, radiculoneuropatía)	- Dolor agudo localizado - Pérdida de sensibilidad - Usualmente unilateral - Puede haber pérdida de peso - Suele ser reversible	- Pared torácica baja - Pared abdominal - Difusa en todo el tronco
Mononeuropatías por atrapamiento	- Dolor localizado - Compromiso motor (excepto en la meralgia parestésica)	- Túnel del carpo - Cubital en el codo - Radial - Ciática - Peroneal (pie caído) - Femoral lateral cutánea (meralgia parestésica)
Plexopatía (neuropatía proximal, amiotrofia diabética)	- Dolor - Debilidad muscular - Hipotrofia muscular usualmente asimétrica - Arreflexia rotuliana usualmente asimétrica - Pérdida de peso - Depresión - Suele ser reversible	- Cintura pélvica - Generalizada (caquexia neuropática)
Neuropatía hipoglucémica	- Parestesias seguidas de debilidad y atrofia simétricas	- Principalmente en región tenar, hipotenar y músculos interóseos de manos - Pies
Neuropatía autonómica	- Dependen del sistema afectado (ver Tabla 12.5)	- Sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario

* (Versión 2000)

Tabla 12.2. Procedimientos más utilizados en el examen médico para evaluar neuropatía periférica.

Reflejos osteotendinosos	Aquiliano y rotuliano
Sensibilidad vibratoria	Diapasón de 128 Hz colocado en el grueso artejo ⁽¹⁾
Sensibilidad presora	Monofilamento de 10 g aplicado en el dorso del grueso artejo ⁽¹⁾
Sensibilidad dolorosa	Punta de alfiler aplicada en el dorso del grueso artejo ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Artejo mayor, dedo gordo del pie

Tabla 12.3. Examen clínico breve para pesquisaje propuesto por el grupo de Michigan (cada pie aporta un puntaje por separado).

	Puntaje		
	0	0.5	1
Apariencia del pie	Normal		• Deformado • Piel seca, callos • Infección, fisuras
Ulceración	Ausente		Presente
Reflejo aquiliano	Presente	Presente con refuerzo	Ausente
Percepción de vibración	Presente	Disminuida	Ausente

La probabilidad de neuropatía es alta si el puntaje es > 2/8 (sensibilidad 80% especificidad 95%)

Tabla 12.4. Examen clínico neurológico completo propuesto por el grupo de Michigan (cada miembro aporta un puntaje por separado).

		Puntaje			
		0	1	2	3
Alteración sensibilidad	Percepción vibración	Presente	Disminuida	Ausente	
	Percepción de monofilamento aplicado 10 veces	≥ 8 veces	1-7 veces	Ninguna	
	Percepción de alfiler	Doloroso		No doloroso	
Evaluación de la pérdida de la fuerza muscular	Apertura de artejos en abanico	Normal	Leve a moderada	Severa	Ausente
	Extensión del grueso artejo ⁽¹⁾				
	Dorsiflexión del pie				
Reflejos	Bicipital	Presente	Presente con refuerzo	Ausente	
	Tricipital				
	Cuadriceps				
	Aquiliano				

Se considera diagnóstico de neuropatía periférica si el puntaje es ≥ 7/46 (sensibilidad 80% especificidad 100%)

⁽¹⁾ Artejo mayor, dedo gordo del pie

Neuropatía periférica

Por ser la más frecuente, la neuropatía periférica (NP) se describe en detalle.

Diagnóstico de la NP

Los criterios para establecer el diagnóstico de la neuropatía periférica (NP) incluyen:

- Síntomas y signos típicos
- Disminución de los umbrales de sensibilidad dis-

tal y simétrica (táctil, térmica, vibratoria y dolorosa) en forma simétrica

- Disminución de los reflejos tendinosos distales en forma simétrica
- Disminución de la fuerza muscular distal y simétrica (es tardía)
- Alteraciones de los estudios electrofisiológicos

En la Tabla 12.2 se describen los procedimientos más utilizados en el examen médico de consultorio. Existen varias propuestas para el diagnóstico de la

Tabla 12.5. Principales formas clínicas de la neuropatía autonómica

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas
Cardiovascular	- Hipotensión ortostática - Taquicardia sinusal de reposo - EKG: disminución en la variabilidad del RR y prolongación del QT - Infarto del miocardio silente - Muerte súbita
Gastrointestinal	- Retardo en la evacuación gástrica (gastroparesia) - Diarrea de predominio nocturno - Incontinencia esfinteriana - Constipación
Genitourinario	- Disfunción sexual - Eyaculación retrógrada - Vejiga neurogénica con retención urinaria e incontinencia
Alteraciones varias	- Retardo reacción pupilar - Anhidrosis - Intolerancia al calor - Sudoración gustatoria facial

Tabla 12.6. Tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica.

Manifestación clínica	Medidas terapéuticas
Hipotensión ortostática	- Evitar los cambios posturales bruscos - Medias o calzas compresivas - Fármacos que retienen sodio (alfa-fluorohidrocortisona)
Disfunción gastroesofágica	- Metoclopramida - Domperidona
Diarrea diabética	- Antibióticos de amplio espectro - Loperamida - Disminuir la fibra alimentaria
Vejiga neurogénica	- Entrenamiento vesical (evacuación completa incluyendo maniobras de compresión abdominal) - Cateterismo vesical intermitente - Tratamiento de la infección urinaria - Betanecol
Disfunción sexual	- Apoyo psicoterapéutico - Fármacos orales: sildenafil, fentolamina - Fármacos transuretrales: alprostadil - Fármacos de aplicación intracavernosa: papaverina, fentolamina, alprostadil - Prótesis peneana

NP que incluyen cuestionarios y exámenes con diferentes grados de complejidad.

Se seleccionó la propuesta del grupo de la Universidad de Michigan en una versión simplificada por estar validada y tener un alto grado de sensibilidad y especificidad. Esta propone un primer examen breve para pesquiasaje (Tabla 12.3) y si la probabilidad de neuropatía es alta se debe proceder al examen neurológico completo (Tabla 12.4). Sin embargo, éste puede realizarse desde un comienzo si se dispone del profesional idóneo. Al combinar el examen neurológico completo con el estudio de neuroconducción, la sensibilidad y la especificidad alcanzan niveles óptimos y se puede establecer una categorización de la neuropatía, pero este procedimiento es costoso y no es indispensable (recomendación D).

Presentación clínica de la NP

La NP puede presentarse como un proceso doloroso agudo o crónico y/o como un proceso indoloro, que en su etapa final lleva a complicaciones como úlcera del pie (ver capítulo sobre pie diabético), deformidades (por ejemplo, el pie de Charcot) y amputaciones no traumáticas.

La forma más común es la dolorosa crónica, con disestesias que empeoran de noche (sensación de hormigueo, agujas, quemaduras, punzadas, etcétera) y pueden remitir espontáneamente por largos periodos. Algunos pacientes descompensados pueden presentar una forma dolorosa aguda, aun al comienzo del tratamiento, con hiperestesias difusas y pérdida de peso en algunos casos. La mayoría de los pacientes con neuropatía desarrollan pérdida progresiva de la sensibilidad que puede cursar sin dolor, apenas con una sensación de adormecimiento, entumecimiento o frialdad y que puede originar lesiones del pie que pasan inadvertidas.

Tratamiento de la NP

1. En todas las formas clínicas mantener un buen control de la glucemia puede evitar o retardar el proceso (recomendación A)
2. Manejo del dolor:
 - Analgésicos comunes tipo acetaminofén, iniciando con dosis bajas (recomendación D) o tramadol 200 mg/día (recomendación B)
 - Antidepresivos tricíclicos tipo amitriptilina 10 a 150 mg a la hora de acostarse (recomendación B)
 - Anticonvulsivantes
Carbamazepina 200-600 mg (recomendación B)
Gabapentina 600 a 2.400 mg (recomendación B)
 - Ansiolíticos

Flufenazina 1-3 mg al acostarse (recomendación D)

Diazepam 2-5 mg 1 a 3 veces por día (recomendación D)

- Ácido alfa lipoico 600 - 1.200 mg (recomendación B)
 - Tópicos: capsaicina (recomendación C con precaución)
3. Tratamiento de la lesión neuronal: por el momento ningún fármaco ha demostrado ser claramente efectivo para modificar la historia natural de la NP. A continuación se enumeran algunos:
- Inhibidores de la aldosa reductasa: aunque existen estudios que demuestran mejoría de la conducción nerviosa motora, su eficacia clínica no ha sido consistente y por el momento no hay ninguno disponible.
 - Ácido alfa lipoico
 - Ácido gamalinolénico

- Factor de crecimiento neuronal recombinante
- Vitamina E

4. Cuidado preventivo de los pies (ver capítulo sobre pie diabético)

Neuropatía autonómica

La neuropatía autonómica (NA) compromete las funciones de tipo autonómico de varios sistemas. En la Tabla 12.5 se describen los sistemas más afectados.

Tratamiento

En la Tabla 12.6 se describen las principales manifestaciones clínicas de la NA con su respectivo tratamiento. La mayoría de los estudios que sustentan estos tratamientos no superan el nivel 3 de evidencia y suelen estar dirigidos al alivio de los síntomas. Por lo tanto la mayoría de las recomendaciones son producto de consenso (recomendación D)

Capítulo 13

Pie diabético *

Se denomina pie diabético al pie que tiene al menos una lesión con pérdida de continuidad de la piel (úlceras). En la Tabla 13.1 se describen los diferentes grados de severidad del pie diabético de acuerdo con una de las escalas más usadas. El pie diabético a su vez se constituye en el principal factor de riesgo para la amputación de la extremidad.

Factores de riesgo para el pie diabético

El pie diabético se produce como consecuencia de la asociación de uno o más de los siguientes componentes:

- Neuropatía periférica
- Infección
- Enfermedad vascular periférica
- Trauma
- Alteraciones de la biomecánica del pie

En la Tabla 13.2 se señalan los síntomas y signos más frecuentes de cada uno de estos componentes. Además se han identificado algunas condiciones de la persona con diabetes que aumentan la probabilidad de desarrollar una lesión del pie:

- Edad avanzada
- Larga duración de la diabetes
- Sexo masculino
- Estrato socioeconómico bajo y pobre educación
- Factores sociales como vivir solo, ser poco visitado, poca motivación por vivir
- Pobre control glucémico
- Presencia de retinopatía, nefropatía, enfermedad macrovascular

Tabla 13.1. Clasificación de los grados de severidad del pie diabético de acuerdo con la escala de Wagner.

Grado 0	Pie en riesgo por presencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades ortopédicas, pérdida de la visión, nefropatía, edad avanzada
Grado 1	Úlcera superficial
Grado 2	Úlcera profunda que llega a tendón, ligamento, articulaciones y/o hueso
Grado 3	Infección localizada: celulitis, absceso, osteomielitis
Grado 4	Gangrena local
Grado 5	Gangrena extensa

- Consumo de alcohol
- Tabaquismo
- Calzado inapropiado
- Úlceras o amputaciones previas

Evaluación de la persona con pie diabético

1. Establecer el estado de salud general del paciente, presencia de comorbilidades, estado de control glucémico y metabólico, historia de intervenciones previas (cirugías de revascularización o reconstructivas de pie, debridamientos, ortesis, etcétera).
2. Evaluar las lesiones del pie diabético. Deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:
 - Historia médica de la lesión de pie que incluye trauma que inició el proceso, duración de la herida, progresión de los síntomas y signos, tratamientos previos y antecedente de heridas anteriores y de su desenlace.
 - Evaluación clínica de la herida que incluye profundidad, extensión, localización, apariencia, temperatura, olor, presencia de infección (ver punto siguiente). Igualmente realizar evaluación clínica del pie con descripción de deformidades, callos, etcétera.
 - Evaluar la presencia de infección superficial o profunda. Para esta última es importante identificar la presencia de drenaje purulento, celulitis, inflamación y edema alrededor de la úlcera y abscesos profundos. Si en la exploración de la úlcera se observa hueso, o éste se puede tocar con una sonda, existe una alta probabilidad de osteomielitis. El clínico puede ayudarse con auxiliares diagnósticos tales como radiología, cultivos de gérmenes, gammagrafía ósea y resonancia nuclear magnética.
3. Examen neurológico del pie (ver complicaciones neurológicas)
 - Los principales indicadores de un pie en riesgo son la disminución severa de la sensibilidad vibratoria (equivalente a más de 25 v utilizando un biotesiómetro) y/o la incapacidad para sentir el monofilamento de 10 g (evidencia nivel 1).
4. Examen vascular.
 - El principal síntoma de compromiso vascular periférico es la claudicación intermitente.
 - Los principales signos cutáneos de isquemia

* (Versión 2000)

Tabla 13.2. Principales signos y síntomas de los componentes que conducen al pie diabético.

Componente	Síntomas	Signos
Vascular	Pies fríos Claudicación intermitente Dolor en reposo (puede estar atenuado por la neuropatía)	Palidez, acrocianosis o gangrena Disminución de la temperatura Ausencia de pulsos pedio y tibial Rubor de dependencia Retardo en el llenado capilar (> 3-4 segundos)
Neurológico	Sensitivos: disestesias, parestesias, anestesia Autonómicos: piel seca por anhidrosis Motores: debilidad muscular	Pérdida de la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica Hiperestesia Disminución o ausencia de reflejo aquiliano Debilidad y/o atrofia muscular Disminución del vello Lesiones hiperqueratósicas (callos) Cambios tróficos en uñas
Alteraciones en la biomecánica del pie	Cambio en la forma del pie y aparición de callos plantares	Pie cavo Dedos en garra Movilidad articular limitada Pie caído Cambio rápido e indoloro en la forma del pie asociado a edema y sin antecedentes de traumatismo (artropatía de Charcot)
Trauma	Usualmente atenuados por la neuropatía	Uña encarnada Rubor Callo Úlcera
Infección	Usualmente atenuados por la neuropatía	Calor y rubor Supuración Perionixis Dermatomicosis

incluyen una piel delgada, fría y sin vello, distrofia ungueal y rubor al colgar las piernas.

- La ausencia de los pulsos pedio y tibial posterior sugieren compromiso vascular periférico. En ese caso se debe evaluar el resto de pulsos incluyendo los poplíteos y los femorales.
- Se puede cuantificar el compromiso vascular mediante la medición del índice isquémico. Se calcula midiendo la tensión arterial sistólica (TAS) del tobillo con la ayuda de un equipo de ultrasonido cuyo transductor se coloca sobre la arteria tibial posterior o la pedia y dividiéndola por la TAS que resulte más alta de los dos brazos. El índice normal debe ser igual o mayor a 0.9.
- Los principales indicadores de un compromiso vascular periférico severo son: un índice isquémico anormal, la claudicación en reposo o limitante para la marcha y cambios persistentes en la piel incluyendo frialdad, palidez y gangrena.
- Cuando se sospecha un compromiso vascular severo, está indicado un estudio vascular no invasivo (doppler duplex).
- La arteriografía se realizaría como paso previo a una posible cirugía vascular.

5. Evaluación de la estructura y deformidades del pie.

- Se debe buscar particularmente la retracción de los dedos en forma de garra que suele originar callos y úlceras neuropáticas plantares a nivel de las cabezas de los metatarsianos.
- La presencia de callos plantares indica una presión inadecuada que predispone a úlceras neuropáticas.
- El clínico se puede ayudar con auxiliares diagnósticos como el podoscopio o la rejilla de Harris que permiten evaluar la distribución plantar de la presión del cuerpo en reposo y con aparatos electrónicos más sofisticados también durante la marcha.

Tratamiento del pie diabético

El clínico en primera instancia debe definir si el manejo debe ser ambulatorio u hospitalario, con base en el grado de la úlcera, la presencia de osteomielitis y/o de gangrena, el compromiso del estado general, las facilidades disponibles para el adecuado manejo en casa, etcétera.

1. Es importante el control glucémico óptimo (reco-

mendación B) y el adecuado manejo de las condiciones comórbidas.

2. Aunque existen datos limitados que soporten los diferentes tratamientos específicos del pie diabético, las siguientes intervenciones son importantes:
 - Aliviar presión: se recomienda retirar el peso de la extremidad mediante el simple reposo, el uso de bastón o muletas para evitar el apoyo o el uso de calzado especial que permita mantener la zona de la úlcera libre (recomendación D). En úlceras crónicas no infectadas y sin componente isquémico, uno de los métodos más efectivos para aliviar la presión focal es el yeso de contacto total (recomendación AA).
 - Desbridamiento: la remoción quirúrgica del tejido desvitalizado de las heridas ha demostrado curar más rápidamente las úlceras neuropáticas (recomendación A). El desbridamiento químico no tiene suficiente soporte como para ser recomendado.
 - Drenaje y curaciones de la herida mediante el lavado con solución salina. Se recomienda cubrirla con apósito impregnado con coloides que mantengan la humedad (recomendación D).
 - Manejo de la infección. Los antibióticos deben utilizarse teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones superficiales son producidas por gérmenes gram positivos y las profundas por una asociación de gram positivos, gram negativos y anaerobios (recomendación D). El tipo de antibiótico escapa a los objetivos de estas guías. Los antibióticos tópicos son utilizados con frecuencia pero no se ha demostrado que logren mejores resultados.
 - Mejorar el flujo vascular. La pentoxifilina se ha utilizado con la intención de mejorar la llegada de sangre a nivel distal y mejorar las condiciones hemorreológicas (evidencia nivel 3). La revascularización agresiva cuando hay severo compromiso vascular ha demostrado disminuir las amputaciones (evidencia nivel 3).
3. Amputación. La decisión de realizar una amputación se toma después de probar medidas de salvamento y de una extensa discusión con el ortopedista, el cirujano vascular y los demás miembros del equipo que debe incluir al paciente

y su familia. Una amputación bien realizada, en el momento apropiado y con una exitosa rehabilitación puede mejorar la calidad de vida de un paciente.

4. Existen otros tratamientos que todavía carecen de una evidencia razonable como oxígeno hiperbárico, factores de crecimiento del tipo del becaplermin, equivalentes de piel viva, estimulación eléctrica y láser frío.

Prevención

Primaria

La prevención primaria implica ante todo la detección temprana y el manejo de los factores de riesgo para pie diabético descritos al comienzo del capítulo.

Las medidas preventivas más importantes (recomendación B) incluyen:

- Inspección de los pies en cada visita
- Evaluación anual de los componentes neurológico, vascular y biomecánico (debe ser más frecuente si presenta factores de riesgo)
- Higiene podológica (atención de callos, uñas, etcétera)
- Educación sobre uso adecuado de calzado
- Educación sobre prevención de trauma (no caminar descalzo, uso de medias o calcetines, etcétera)
- Ejercicio físico supervisado

Secundaria

El objetivo es evitar que se avance de los grados 1 y 2 de Wagner a los más severos, como la gangrena, mediante el cuidado adecuado de las úlceras y corrección de los factores desencadenantes. Debe intervenir en lo posible un equipo multidisciplinario especializado.

Terciaria (rehabilitación)

La meta es evitar la amputación y la discapacidad. Las medidas son similares a las señaladas en la prevención secundaria con la adición de medidas de rehabilitación para asegurar una adecuada calidad de vida del paciente. Debe intervenir igualmente un equipo multidisciplinario especializado que incluya experto en rehabilitación.

Capítulo 14

Hipertensión arterial *

Diagnóstico

Recomendaciones

14.1. A toda persona con diabetes se le debe medir la presión arterial cada vez que asista a consulta médica, o al menos una vez por año si no se encuentra elevada. **(Recomendación D)**

14.2. Para la medición precisa de la presión arterial deben seguirse las recomendaciones estándar (ver recuadro) **(Recomendación D)**

14.3. El séptimo consenso del Joint National Comité (VII JNC) establece el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) cuando la presión sistólica (PAS) es ≥ 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica (PAD) es ≥ 90 mmHg. Sin embargo, una persona con diabetes debe mantener la PAS por debajo de 130 mmHg y la PAD por debajo de 80 mmHg, cifras que el VII JNC incluye dentro del rango de pre-hipertensión. En monitoreo continuo ambulatorio de la presión arterial el margen debe ajustarse a 120 y 75 mmHg respectivamente. **(Recomendación D)**

14.4. Se debe investigar una causa de hipertensión secundaria en pacientes que la desarrollan tempranamente, que demuestran un difícil control de la misma o que tienen paroxismos, que deterioran la función renal de manera acelerada y/o que tienen hiperkalemia **(Recomendación D)**.

Justificación

La HTA afecta a un 20% de la población general, pero compromete hasta el 50% de las personas con DM2.

La HTA forma parte del síndrome metabólico y puede presentarse antes de que la diabetes mellitus sea diagnosticada y aún en grados menores de siglucemia, por lo cual alrededor de una tercera parte de las personas con DM2 recién diagnosticada ya tienen HTA. La coexistencia de HTA y DM multiplica de manera exponencial el riesgo de morbilidad y mortalidad por problemas relacionados con macroangiopatía y microangiopatía. Estudios observacionales y análisis epidemiológicos de ensayos clínicos demuestran que la PAS es un mejor predictor de riesgo CV que la PAD y por ello se incluye en la mayoría de los modelos predictivos como el de Framingham y el del UKPDS. En éste último, un incremento de 10

mmHg en la PAS en una persona con DM2 puede elevar el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años desde un 0.5 hasta casi un 2%, dependiendo del resto de factores de riesgo, y lo que es quizás más importante, la relación es bastante lineal hasta niveles de PAS aún por debajo de 100 mmHg. No hay hasta el momento estudios que hayan logrado mantener la PAS por debajo de 135 mmHg y demostrar su beneficio, pero la mayoría de las guías de manejo de DM2, incluyendo la reciente de la IDF, proponen que toda persona con DM2 procure mantener una PAS por debajo de 130 mmHg.

Con relación a la PAD, existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestran el beneficio de bajar ésta a 80 mmHg o menos en personas con DM2 **(evidencia nivel 1)**.

La medición ambulatoria continua de la presión arterial se está utilizando con mayor frecuencia para evaluar las variaciones circadianas y evitar el fenómeno de "bata blanca", y se ha propuesto que en su utilización para el diagnóstico de HTA se reste 10 mmHg a la PAS y 5 mmHg a la PAD.

Tratamiento

Recomendaciones

14.5. Se debe iniciar tratamiento, en toda persona con DM2 que tenga una PAS ≥ 130 mmHg **(Recomendación D)** y/o una PAD ≥ 80 mmHg **(Recomendación A)**

14.6. El tratamiento puede consistir inicialmente en CTEV si la persona todavía no tiene PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg. Además de las recomendaciones generales para la persona con DM con o sin sobrepeso, estos CTEV incluyen restricción del alcohol, restricción de la sal a menos de 3 g por día y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y el automonitoreo frecuente de la presión arterial **(recomendación D)**.

14.7. Si no se logra alcanzar la meta de PAS y PAD en un plazo máximo de 3 meses, o si la persona tiene inicialmente PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, se recomienda adicionar un fármaco antihipertensivo **(Recomendación A)**

14.8. Si no se logra alcanzar la meta de PAS y PAD en un plazo máximo de 3 meses con monoterapia

* (Actualización 2006)

antihipertensiva, o si la persona tiene inicialmente una PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg, se recomienda utilizar terapia combinada adicionando un segundo fármaco antihipertensivo (**Recomendación A**).

14.9. Para iniciar el tratamiento farmacológico en una persona con DM2 se prefieren los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) (**Recomendación AA**). Su ventaja es aún mayor en personas que tienen microalbuminuria (**Recomendación A**). Sin embargo, la ventaja de éstos fármacos se pierde si no se logra alcanzar las metas de presión arterial.

14.10. El fármaco de elección para combinar con un IECA o un ARA es un diurético tiazídico en dosis bajas equivalentes a 12.5 mg (máximo 25 mg) de hidroclorotiazida (**Recomendación AA**) o, en segundo lugar, un bloqueador de canales de calcio (BCC) preferiblemente no dihidropiridínico (**Recomendación AA**).

14.11. Si existen comorbilidades, debe hacerse la selección del primer o segundo medicamento que sea específico para esa condición (**Recomendación B, ver tabla 14.1**).

Justificación

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado

que todas las clases de medicamentos antihipertensivos son efectivas para bajar la presión arterial en personas con DM (**evidencia nivel 1**).

Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en personas con DM tipo 2 demostró que el tratamiento intensivo de la presión arterial fue superior al tratamiento convencional para prevenir eventos cardiovasculares, pero no se encontró que ninguna de las clases de fármacos fuera significativamente mas efectiva (comparando IECA, ARA, BCC, diurético y betabloqueador) (**evidencia nivel 1**).

Sin embargo, otro metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en personas con DM tipo 2 demostró que los IECA y los ARA son mas efectivos que otros antihipertensivos para prevenir el desarrollo de microalbuminuria y la progresión a macroalbuminuria y falla renal terminal (**evidencia nivel 1**). El efecto parece ser independiente de la reducción de la presión arterial, aunque aún otro metanálisis demuestra que este beneficio solo es significativo si la reducción de la PAS es superior a 1.6 mmHg para falla renal terminal y de 1.2 mmHg para microalbuminuria (**evidencia nivel 1**).

En el UKPDS se demostró que el tratamiento intensivo era mas efectivo que el convencional, así se utilizara un IECA o un betabloqueador combinado con diurético, pero al cabo de nueve años el 29% de los pacientes estaban tratados con tres o más medicamentos antihipertensivos (**evidencia nivel 1**).

Las metas de control de la PA pueden ser más estrictas (presión arterial menor de 125/75 mmHg) en

Tabla 14.1. Características generales de los fármacos antihipertensivos recomendados en personas con DM

Monoterapia	Indicación/grado recomendación	Precauciones/efectos secundarios
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Preferir como medicamento de inicio, especialmente cuando hay microalbuminuria (Rec.A). Podrían tener ventaja en prevención cardiovascular.	Pueden producir hiperkalemia o empeorarla si ya existe. Empeoran la función renal si hay estenosis de la arteria renal. Su principal efecto secundario es la tos.
Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA)	Podrían tener la misma indicación de los IECA (Rec.A). Por mayor costo, se prefieren como alternativa cuando no se tolera un IECA.	Las mismas de los IECA excepto la tos.
Diuréticos tiazídicos	Preferir en dosis bajas como segunda droga en terapia combinada (Rec.A) Útil en el adulto mayor con PAS aislada (Rec.A)	Las tiazidas en altas dosis pueden producir hipokalemia y deteriorar el control glucémico.
Betabloqueadores cardioselectivos	Preferir cuando hay angina o en el post-infarto agudo del miocardio.	Pueden enmascarar hipoglucemia si el paciente usa hipoglucemiantes. No emplear en pacientes con asma o con claudicación. En falla cardíaca (grado I-III) se debe comenzar con dosis bajas.
Calcioantagonistas de acción prolongada (dihidropiridinas)	Preferir en el adulto mayor y/o con HTA sistólica aislada	Los calcioantagonistas de acción corta pueden incrementar la mortalidad
Indapamida	Podría tener la misma indicación de los IECA	Similares a las de otros diuréticos

aquellas personas con nefropatía diabética (con proteinuria o reducción de la tasa de filtración glomerular) por actuar ésta como un multiplicador del riesgo cardiovascular, o menos estrictas en personas con problemas vasculares cerebrales y en el adulto mayor por el riesgo de eventos isquémicos cerebrales (**recomendación D**). Debe tenerse particular cuidado en la reducción de la presión arterial en personas con riesgo de sufrir hipotensión ortostática (**Recomendación D**). Para lograr un control óptimo de la presión arterial podría recomendarse la evaluación con monitorización ambulatoria de presión arterial (**Recomendación D**).

Recuadro:

Recomendación para la medición estándar de la presión arterial

- Los equipos de medición de presión arterial (esfingomanómetros), incluyendo los que tienen las personas en la casa, ya sean estos de mercurio, aneroide o electrónicos, deben ser regularmente inspeccionados y calibrados.
- Quienes operen los esfingomanómetros deben ser entrenados, y regularmente re-entrenados, en la técnica estandarizada de la medición de la presión arterial.
- El individuo no puede consumir bebidas que contengan cafeína, ni hacer ejercicio ni fumar por al menos 30 minutos antes de la medición de la presión.
- Previo a la medición, el individuo debe estar en reposo por al menos 5 minutos, preferiblemente sentado en una silla y no en la camilla de examen, con los pies en el piso y el brazo soportado sobre una mesa para que el brazalete quede al mismo nivel del corazón.
- Debe utilizarse un brazalete de tamaño apropiado al individuo en donde la vejiga inflable cubra al menos 80% de la circunferencia del brazo.
- Para determinaciones manuales, el brazalete debe inflarse 20 a 30 mmHg por encima del nivel en que se ocluye la arteria radial (se deja de sentir el pulso radial) y desinflarlo lentamente a una rata de 2 mmHg por segundo.
- La presión arterial sistólica es el punto en el que se escucha el primero de dos o más sonidos de Korotkoff (inicio de la fase 1) y la presión arterial diastólica es el punto en que desaparecen los sonidos de Korotkoff (inicio de la fase 5). No se deben hacer aproximaciones.
- Se deben realizar al menos dos determinaciones y registrarse el promedio de las mismas.
- Periódicamente debe medirse la presión arterial mientras el individuo está en posición de pie (debe estar de pie por al menos 2 minutos) especialmente en aquellos en riesgo de hipotensión arterial, previo al inicio o a la adición de otro medicamento antihipertensivo, y en aquellos quienes reportan síntomas consistentes con baja de la presión arterial al ponerse de pie.

Capítulo 15

Dislipidemias *

Propuesta general para el manejo de las dislipidemias

R15.1: Todas las personas con diabetes deben tratar de mantener el nivel de colesterol LDL (cLDL) más bajo posible y el nivel de colesterol HDL (cHDL) mas alto posible. Así mismo deben tratar de mantener el nivel de triglicéridos mas bajo posible (**Recomendación D**).

R15.2: En la persona con diabetes y dislipidemia, los CTEV deben ajustarse para alcanzar y mantener el nivel de colesterol LDL más bajo posible y el nivel de colesterol HDL mas alto posible, así como el nivel de triglicéridos más bajo posible. (**Recomendación D, véase capítulo sobre CTEV**).

Justificación

La dislipidemia de la persona con DM se caracteriza por tener hipertrigliceridemia con cHDL bajo y cLDL dentro del rango considerado como normal pero con predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que se refleja en la elevación de los niveles séricos de apoproteína B y del colesterol no-HDL.

Los estudios de cohorte y los ensayos clínicos controlados vienen demostrando que el riesgo de enfermedad cardiovascular es directamente proporcional al grado de hipercolesterolemia y que el impacto de la hipercolesterolemia es aún mayor en personas con diabetes (Evidencia nivel 1, MRFIT). La relación del riesgo con el nivel de triglicéridos ha sido mas difícil de establecer, aunque parece ser mas evidente en personas con diabetes.

¿Cómo se debe manejar el colesterol en personas con diabetes y con enfermedad coronaria (prevención secundaria)?

Recomendaciones

R15.3: Todas las personas con diabetes y con enfermedad coronaria deben tomar estatinas en forma permanente y en dosis suficiente para alcanzar y mantener una concentración de cLDL inferior a 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (**Recomendación AA**).

R15.4: Se puede obtener un beneficio adicional cuando se baja el nivel del cLDL a menos de 70 mg/dL (1.8 mmol/L) (**Recomendación C**).

Justificación

La gran mayoría de las personas con diabetes y

enfermedad coronaria tienen niveles de cLDL superiores a 100 mg/dL (2.6 mmol/L).

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las estatinas son efectivas para reducir la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (incluyendo los eventos fatales) en estos pacientes, alcanzando concentraciones de cLDL de 100 mg/dL (2.6 mmol/L) o menos (Evidencia nivel 1: 4S, CARE, LIPID, HPS).

La reducción del cLDL a un nivel aún más bajo que 100 mg/dL (2.6 mmol/L) tiene un beneficio adicional aunque el número necesario a tratar (NNT) se eleva significativamente (Evidencia nivel 1:TNT).

¿Cómo se debe manejar el colesterol en personas con diabetes y síndrome coronario agudo?

Recomendaciones

R 15.5: En personas con diabetes y síndrome coronario agudo se recomienda utilizar estatinas en dosis altas durante la fase aguda, procurando alcanzar una concentración de cLDL menor de 70 mg/dL (1.8 mmol/L) (**Recomendación B**).

Justificación

Al menos un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que las estatinas son efectivas para reducir la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (incluyendo los eventos fatales) en estos pacientes, cuando se lograron niveles de cLDL de 70 mg/dL (1.8 mmol/L) o menos (Evidencia nivel 1: PROVE-IT). Sin embargo, en este estudio, en el subgrupo de personas con diabetes la reducción de eventos cardiovasculares no fue estadísticamente significativa, probablemente por falta de poder para analizar este subgrupo en forma aislada.

El beneficio de las estatinas en dosis altas en el tratamiento del síndrome coronario agudo parece ir más allá de la reducción del cLDL y quizás se debe principalmente al efecto pleiotrópico sobre los fenómenos inflamatorios que acompañan esta situación.

¿Cómo se debe manejar el colesterol en personas con diabetes sin enfermedad coronaria (prevención primaria)?

Recomendaciones

R15.6: En personas con diabetes sin enfermedad coronaria se recomienda el tratamiento permanente con estatinas cuando tengan un cLDL igual o mayor a 130 mg/dL (3.4 mmol/L) con el fin de alcanzar y

* (Actualización 2006)

mantener un nivel de cLDL inferior a este y cercano a 100 mg/dL (2.6 mmol/L) **(Recomendación C)**.

R15.7: En aquellas personas sin enfermedad coronaria pero con uno o más factores de riesgo coronario adicionales a la diabetes y/o con un riesgo de enfermedad coronaria estimado en más del 20% a 10 años, se recomienda el tratamiento con estatinas en forma permanente y en dosis suficiente para alcanzar y mantener una concentración de cLDL inferior a 100 mg/dL (2.6 mmol/L) **(Recomendación AA)**. En la tabla 15.1 se enumeran los principales factores de riesgo coronario que se presentan con frecuencia en personas con diabetes.

R15.8: Para el cálculo del riesgo coronario en personas con diabetes y sin enfermedad coronaria se recomienda utilizar el modelo propuesto por el grupo de investigadores del UKPDS (UKPDS Risk Engine) u otros modelos similares basados en cohortes de personas con diabetes **(Recomendación D)**.

Justificación

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las estatinas son efectivas para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en personas con diabetes mayores de 40 años con riesgo alto y/o con uno o más factores de riesgo cardiovascular, alcanzando una concentración de cLDL de 100 mg/dL (2.6 mmol/L) o menos **(Evidencia nivel 1: HPS, CARDS)**. Los estudios que han incluido personas con diabetes pero con riesgos mas bajos no han demostrado la misma efectividad del tratamiento hipolipemiente, aunque algunos estudios epidemiológicos sugieren que toda persona con diabetes debería ser considerada y tratada como si tuviera un riesgo alto, equivalente al de una persona sin diabetes pero con enfermedad coronaria **(ver capítulo 16)**.

¿Cómo se debe manejar la hipertrigliceridemia en personas con diabetes?

Recomendaciones

R15.9: Las personas con diabetes que tengan niveles de triglicéridos elevados (mayores de 150 mg/dl que equivale a 1.7 mmol/l) se benefician con CTEV que sean efectivos para bajar triglicéridos **(Recomendación D, véase capítulo sobre CTEV)**.

R15.10: Todas las personas que tengan niveles de triglicéridos superiores a 400 mg/dL (4.5 mmol/L) deben ser tratadas con un fibrato al menos en forma transitoria e independientemente del tratamiento con estatinas **(Recomendación D)**. En caso de intolerancia o contraindicación pueden tomar niacina de acción prolongada **(recomendación D)**.

R15.11: Se podría recomendar un fibrato como tratamiento inicial en personas con DM y enfermedad coronaria que tengan un cLDL cercano a la meta pero con triglicéridos altos (mayores de 200 mg/dl-2.3 mmol/L) y cHDL bajo **(Recomendación B)**.

R15.12: Debe tenerse precaución al utilizar la combinación de una estatina con un fibrato por el riesgo aumentado de presentar rabdomiolisis **(Precaución)**. Este riesgo es mayor si el fibrato utilizado en combinación es gemfibrozil **(Contraindicación B)**.

Justificación

El exceso de triglicéridos por encima de 400 mg/dL (4.5 mmol/L) puede agudizar problemas metabólicos como lipotoxicidad de la célula beta, resistencia a la insulina y puede ser causa de pancreatitis aguda, especialmente si superan los 1000 mg/dl (11.3 mmol/l).

Niveles de triglicéridos entre 150 y 400 mg/dl también se consideran elevados. A partir de un nivel de triglicéridos de 150 mg/dl (1.7 mmol/l) ya se observa un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que son consideradas particularmente aterogénicas. También se observa una mayor permanencia en circulación de quilomicrones y sus remanentes (lipemia postprandial) y de partículas de densidad intermedia (IDL) que son aterogénicas y que dan lugar al exceso del colesterol no-HDL. Así mismo, la elevación de los triglicéridos se correlaciona directamente con una disminución de los niveles de cHDL. Por lo tanto, es recomendable tratar de mantener un nivel de triglicéridos menor de 150 mg/dl (1.7 mmol/l) al menos con CTEV. El beneficio de tratarlos farmacológicamente no ha sido demostrado mediante ensayos clínicos aleatorizados. Los que se han publicado hasta la fecha utilizando fibratos en personas sin enfermedad coronaria (incluyendo personas con DM) no han logrado demostrar reducción de la incidencia de eventos coronarios en forma clínicamente significativa, aunque los análisis de subgrupos sugieren que personas con triglicéridos por encima de 200 mg/dl (2.3 mmol/L) y cHDL bajo se benefician con el uso de esta clase de hipolipemiantes **(Evidencia nivel 2 y 3, FIELD, BIP)**. La decisión de utilizarlos debe tener en cuenta el riesgo de eventos adversos cuando se combinan con estatinas, especialmente en el caso del gemfibrozil cuya combinación con cerivastatina fue responsable de la mayoría de los casos de eventos adversos severos que condujeron a la discontinuación de esta estatina.

Un ensayo clínico aleatorizado en personas con enfermedad coronaria (incluyendo personas con DM) y con cLDL inferior a 140 mg/dL (3.6 mmol/L), pero con cHDL bajo (menor de 40 mg/dl), demostró que un fibrato (gemfibrozil) es efectivo para reducir la incidencia de eventos coronarios, especialmente en

aquellos sujetos que adicionalmente tenían triglicéridos altos y obesidad (**Evidencia nivel 2, VA-HIT**).

¿Cómo se deben manejar los lípidos en personas con diabetes y con enfermedad vascular periférica o enfermedad vascular cerebral?

Recomendaciones

R15.13: Las personas con diabetes y con enfermedad vascular periférica o enfermedad vascular cerebral deben tomar estatinas en forma permanente y en dosis suficiente para alcanzar una concentración del cLDL inferior a 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (**Recomendación C**).

Justificación

Los estudios epidemiológicos han demostrado estrecha relación entre enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebro vascular y enfermedad coronaria en personas con DM.

Tanto la enfermedad vascular periférica como la enfermedad cerebro vascular son factores de riesgo para enfermedad coronaria.

Aún no se han reportado estudios que demuestren la efectividad de las estatinas para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM y con enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebro vascular, pero si existe evidencia nivel 1 que demuestra la efectividad de las estatinas para reducir eventos cerebrovasculares en personas sin diabetes

Tabla 15.1. Principales factores de riesgo coronario que se pueden presentar en personas con diabetes

Factor	Definición y comentarios
Edad y sexo	Hombres mayores de 45 años, mujeres mayores de 55 años
Tabaquismo	Cualquier consumo de tabaco
Hipertensión arterial	TA $\geq$ 140/90 mmHg
Microalbuminuria	Excreción mayor de 30mg/gm de creatinina en primera orina de la mañana (aunque niveles menores ya se pueden considerar anormales)
Síndrome metabólico	En la persona con diabetes la presencia de obesidad abdominal (perímetro cintura $\geq$ 90cm en hombres o $\geq$ 80cm en mujeres) y cualquiera de los siguientes: TG $\geq$ 150 mg/dl, cHDL <40mg/dl en hombres y < 50mg/dl en mujeres, TA > 130/85 mmHg o valores menores si está recibiendo tratamiento específico
Retinopatía	Puede indicar una evolución larga y/o tórpidas y se incluyó en la selección de los pacientes del CARDS

Utilización de otros fármacos hipolipemiantes

Recomendaciones

R15.14: El ezetimibe se puede utilizar para potenciar el efecto de las estatinas en personas con DM y cuando se combina permite alcanzar la meta de cLDL con dosis mas bajas de estatinas (**Recomendación D**).

R15.15: La colestiramina se puede utilizar cuando hay intolerancia persistente a las estatinas o en combinación con ellas (Recomendación D). Debe tenerse en cuenta que puede elevar los niveles de triglicéridos séricos (**Precaución**).

R15.16: La niacina se puede utilizar para elevar el cHDL. Además reduce significativamente los triglicéridos y tiene un efecto modesto sobre el cLDL (**Recomendación D**). Las presentaciones de acción prolongada evitan el riesgo de deteriorar el control glucémico.

R15.17: Los ácidos grasos omega 3 en altas dosis (3 gramos o más) se pueden utilizar para reducir los triglicéridos (**Recomendación D**).

Justificación

El ezetimibe potencia el efecto hipocolesterolemizante de las estatinas pero aún no existen ECC que demuestren que la combinación sea efectiva para reducir eventos cardiovasculares en personas con DM.

La colestiramina y el colestipol reducen el cLDL y pueden considerarse como una alternativa en personas que no toleran las estatinas pero no existen ECC que demuestren que su utilización en monoterapia o en combinación con estatinas sea efectiva para reducir eventos cardiovasculares en personas con DM. Debe tenerse precaución en personas con hipertrigliceridemia pues eleva los niveles de triglicéridos.

El policosanol tiene un efecto hipocolesterolemizante modesto pero no existen ECC que demuestren su efectividad para reducir eventos cardiovasculares.

La niacina eleva el cHDL y también baja modestamente los niveles de triglicéridos y del cLDL pero aún no existen ECC que demuestren su efectividad para reducir eventos cardiovasculares. Debe tenerse precaución al utilizarla en dosis altas por los efectos secundarios que produce como hepatotoxicidad, flushing e incremento en la glucemia. Estos últimos parecen ser menos frecuentes cuando se utiliza la forma de acción prolongada. Los ácidos grasos omega 3 en dosis altas (3 gramos) reducen triglicéridos y tienen efecto antiarrítmico pero aún no existen ECC que demuestren su efectividad para reducir eventos CV en personas con diabetes. Un meta-análisis reciente demostró su efectividad para reducir eventos CV en personas sin diabetes (evidencia nivel 1).

Tabla 15.2. Características principales de los fármacos hipolipemiantes utilizados en personas con diabetes (Se incluyen solo efectos clínicamente significativos)

Clase	Fármaco	Dosis max.	Efecto/potencia	Efectos secundarios/ contraindicaciones
Estatinas	Fluvastatina	40 mg	↓cLDL hasta 23%	Mialgias Elevación enzimas hepáticas Rabdomiolisis
	Lovastatina	40 mg	↓cLDL hasta 31%	
	Pravastatina	40 mg	↓cLDL hasta 34% ↑cHDL hasta 6%	
	Simvastatina	80 mg	↓cLDL hasta 47% ↑cHDL hasta 10% ↓TG hasta 23%	
	Atorvastatina	80 mg	↓cLDL hasta 51% ↓TG hasta 33%	
	Rosuvastatina	40 mg	↓cLDL hasta 55% ↑cHDL hasta 10% ↓TG hasta 33%	
Fibratos	Gemfibrozil	1200 mg	↑cHDL hasta 30% ↓TG hasta 50%	Náuseas, dolor abdominal, diarrea Riesgo de Rabdomiolisis cuando se asocia a estatinas (especialmente gemfibrozil) Colelitiasis
	Fenofibrato	250 mg	↓cLDL hasta 31% ↑cHDL hasta 23% ↓TG hasta 54%	
	Bezafibrato	600 mg	↓cLDL hasta 16% ↑cHDL hasta 23% ↓TG hasta 50%	
	Ciprofibrato	100 mg	↓cLDL hasta 29% ↑cHDL hasta 24% ↓TG hasta 39%	
Sequesa biliares	Colestiramina	24 g	↓cLDL hasta 30%	Estreñimiento, pirosis
	Colestipol	30 mg	↓cLDL hasta 30%	
	Colesevelam	4 g	↓cLDL hasta 15%	
Niacina de acción prolongada		2g	↓cLDL hasta 17% ↑cHDL hasta 26% ↓TG hasta 38%	Rubor, ardor, prurito Puede elevar enzimas hepáticas, a.úrico y glu- cemia
Ezetimibe		10 mg	↓cLDL hasta 18%	
AG omega 3		3 g	↓TG hasta 50%	

Capítulo 16

Diabetes y Enfermedad Coronaria *

¿Cómo se previene la enfermedad coronaria en una persona con diabetes?

Recomendaciones

R16.1. Toda persona con diabetes debe llevar a cabo cambios terapéuticos en el estilo de vida. Estos incluyen una nutrición saludable con reducción del consumo de grasa y aumento del consumo de pescado y vegetales, reducción del exceso de peso, incremento en la actividad física hasta lograr al menos 30 minutos de actividad moderada 3 a 5 veces por semana, racionalización del consumo de alcohol y abolición del tabaquismo (**Recomendación A, ver capítulo sobre CTEV**).

R16.2. Toda persona con diabetes debe procurar alcanzar y mantener las metas adecuadas de presión arterial, de lípidos y de glucemia y HbA1c (**Recomendación AA, ver capítulos correspondientes**).

R16.3. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria o algún factor de riesgo cardiovascular adicional debe tomar aspirina a una dosis que oscila entre 75 y 150 mg al día (**Recomendación A**).

R16.4. Toda persona con diabetes mayor de 55 años y con un factor de riesgo adicional como hipertensión arterial, microalbuminuria, dislipidemia o tabaquismo debe tomar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (**Recomendación AA**).

Justificación

Todas las personas con DM tienen un riesgo aumentado de enfermedad coronaria al comparlas con personas sin DM. Un hombre con diabetes tiene el doble de riesgo de enfermedad coronaria y si es mujer, puede llegar a tener un riesgo hasta cinco veces mas alto. Además, la supervivencia después de un evento coronario se reduce significativamente en las personas con diabetes. La enfermedad coronaria en estos pacientes suele ser prematura, adelantándose hasta en 10 años.

En un estudio de cohorte en Finlandia este riesgo fue equivalente al de personas con enfermedad coronaria pero sin diabetes. Sin embargo este no ha sido consistente en todas las cohortes y parece depender de las características de la población estudiada,

incluyendo el tiempo de evolución de la diabetes y el grado de control de la misma. Cuando se calcula el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años por medio de modelos predictivos como el UKPDS Risk Engine, este varía entre un 2% en por ejemplo una mujer de 35 años con DM2 de un año de evolución, HbA1c de 7% y sin ningún otro factor de riesgo, hasta mas del 80% en por ejemplo un hombre de 70 años con DM2 de 15 años de evolución, HbA1c de 12% y múltiples factores de riesgo.

Algunos de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como el síndrome metabólico, la hipertensión y la dislipidemia son más frecuentes y a un mismo grado de severidad producen mayor riesgo de eventos cardiovasculares en la persona con diabetes (**evidencia nivel 1**). Sin embargo, hasta un 50% del riesgo cardiovascular puede ser atribuible a la diabetes como tal, probablemente a causa de factores como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la microalbuminuria y la disfunción endotelial. Ensayos clínicos aleatorizados como el del Steno han demostrado que con el manejo integral e intensivo de todos los factores de riesgo buscando alcanzar metas estrictas se obtiene la mayor reducción del riesgo coronario (**evidencia nivel 1**).

Dos estudios han demostrado que la aspirina también es cardioprotectora en personas con diabetes sin que la acción antiagregante afecte el riesgo de hemorragia en los casos de retinopatía diabética. Las dosis recomendadas son similares a las de personas sin diabetes. (**Evidencia nivel 1**, Physicians Health Study y ETDRS) Por el momento la evidencia sustenta su uso en personas con diabetes y con enfermedad coronaria o con riesgo coronario alto. Hay un ensayo clínico aleatorizado en curso para demostrar su utilidad en prevención primaria de personas con diabetes (Ascend)

Un ensayo clínico aleatorizado demostró que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son cardioprotectores en las personas mayores de 55 años con diabetes y otro factor de riesgo (**evidencia nivel 1**, HOPE). El efecto fue independiente de la reducción de la presión arterial.

Los antioxidantes fueron utilizados en el ensayo del Steno como parte del tratamiento intensivo, pero otros ensayos no han logrado demostrar que tengan un efecto cardioprotector independiente cuando se administran en presentación farmacéutica. La dieta rica en antioxidantes si se considera cardioprotectora.

* (Actualización 2006)

Los ácidos grasos omega 3 por el momento se encuentran en la misma condición de los antioxidantes aunque un metanálisis sugiere que pueden tener un efecto cardioprotector independiente. Hay un estudio en curso para demostrar su utilidad en prevención primaria de personas con diabetes (Ascend)

¿Cómo se diagnostica la enfermedad coronaria en una persona con diabetes?

Recomendaciones

R 16.5. El electrocardiograma debe formar parte del estudio inicial de toda persona con diabetes mayor de 30 años (**recomendación D**).

R16.6. Toda persona con diabetes que presente síntomas típicos o atípicos de angina o signos posibles o probables de enfermedad coronaria debe ser investigada para enfermedad coronaria, preferiblemente con una prueba de esfuerzo (**recomendación A**).

R16.7. Toda persona con diabetes mayor de 40 años, hombre o mujer, con uno o más factores de riesgo para enfermedad coronaria (incluyendo microalbuminuria, nefropatía clínica, enfermedad vascular periférica y neuropatía autonómica) debe ser sometida a una prueba de esfuerzo (**recomendación B**).

R16.8. La prueba de esfuerzo, si la primera fue normal, debe repetirse cada dos a cinco años según el caso (**recomendación C**).

R16.9. En el caso de personas muy obesas o con limitaciones para realizar una prueba de esfuerzo adecuada, esta debe hacerse con medicina nuclear (centellografía) o con un eco estrés. (**recomendación D**).

Justificación

Los síntomas del síndrome anginoso, incluyendo el infarto agudo del miocardio, pueden estar atenuados, ausentes o presentarse en forma atípica en las personas con DM. Entre las manifestaciones atípicas más frecuentes están la disnea o la fatiga severa con el ejercicio y la muerte súbita.

El electrocardiograma de reposo tiene un valor predictivo negativo muy pobre, pero debe incluirse en la evaluación inicial y anual de toda persona con diabetes mayor de 30 años (ver capítulo 4) y la presencia de signos posibles o probables de enfermedad coronaria deben ser confirmados con una prueba de esfuerzo.

Las implicaciones del resultado de la prueba de esfuerzo con relación al valor pronóstico y manejo de la enfermedad coronaria per se están fuera del alcance de estas guías. Sin embargo, a continuación

se describen algunos aspectos especiales que se deben tener en cuenta en la persona con diabetes que tiene enfermedad coronaria.

¿Cómo se debe manejar la persona con diabetes después de presentar un evento coronario?

Recomendaciones

R16.10. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria debe realizar cambios terapéuticos en el estilo de vida, que incluyen nutrición adecuada, reducción de peso, incremento en la actividad física, racionalización del consumo de alcohol y abolición del tabaquismo (**recomendación D**).

R16.11. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria debe ser valorado por un servicio de cardiología para definir el grado de compromiso de sus arterias coronarias y el tratamiento a seguir (**recomendación D**).

R16.12. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria debe recibir aspirina (ácido acetilsalicílico) a una dosis que oscila entre 75 y 100 mg (o 150?) al día (**Recomendación AA?**).

R16.13. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria debe recibir una estatina (**recomendación AA**).

R16.14. Toda persona con diabetes que haya tenido un infarto del miocardio debe recibir un betabloqueador mientras no tenga contraindicación, (**Recomendación B**).

R16.15. Toda persona con diabetes que haya presentado un evento coronario debe recibir un IECA especialmente en las primeras 24 horas (**Recomendación AA**).

R16.16. Toda persona con diabetes durante las primeras doce horas de un infarto del miocardio debe recibir un trombolítico en tanto no exista contraindicación para ello (**recomendación B**).

R16.17. Toda persona con diabetes que cursa con infarto agudo del miocardio debe mantener un control estricto de su glucemia para alcanzar niveles cercanos al rango normal. Esto se logra de manera mas efectiva y segura con infusión continua de insulina y dextrosa y monitoreo frecuente de la glucemia capilar (**recomendación A, Digami**).

R16.18. En toda persona con diabetes que cursa con un infarto agudo del miocardio debe evitarse la metformina y las tiazolidinedionas (**Contraindicación B**).

R16.19. Las personas con diabetes y con síndrome coronario agudo se benefician con procedimientos como la angioplastia con estents a pesar de tener un peor pronóstico que las personas sin diabetes. Los estents medicados han disminuido la recidiva de oclusión también en personas con diabetes **(Recomendación B)**.

R16.19. Las personas con diabetes y con síndrome coronario agudo se benefician con procedimientos como la revascularización con puentes coronarios. **(Recomendación B)**.

R16.20. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria en el post-infarto debe participar activamente en un programa de rehabilitación cardíaca **(recomendación D)**.

Justificación

Después de un evento coronario, las personas con DM tienen mayor morbilidad a corto y largo plazo. Entre las explicaciones que hay para esto se destacan la mayor incidencia de falla cardíaca y mayor frecuencia de reinfarto, de extensión del infarto y de isquemia recurrente. La mortalidad es 1.5 a 2 veces más frecuente en personas con DM vs no DM. Sin embargo, se benefician por igual y en algunos casos aun más con las medidas terapéuticas que se aplican a las personas sin diabetes. Estas se resumen en la Tabla 16.1.

Con relación al manejo de la glucemia, el estudio DIGAMI ha demostrado que la insulino terapia intensiva mantenida hasta por un año después del evento coronario agudo mejora considerablemente el pronóstico, inclusive después de tres años de seguimiento. Sin embargo, en el estudio DIGAMI 2 no se pudo demostrar que este efecto fuera debido a la infusión inicial de insulina y pareciera atribuirse principalmente al control estricto y sostenido de la glucemia. Aún así, algunos estudios de pacientes en estado crítico han demostrado que la infusión de insulina y dextrosa es muy efectiva para lograr euglucemia. El uso de biguanidas no es recomendable en el paciente con un evento coronario agudo, porque el riesgo de acidosis láctica aumenta. Las tiazolidinedionas también deben evitarse por la posibilidad de edema, especialmente en mujeres, y el riesgo de empeorar la falla cardíaca en caso de que se presente en el post-infarto. Existe evidencia experimental que favorece el uso de sulfonilureas que tienen poca afinidad por el receptor miocárdico, especialmente en pacientes que requieren tener intacta su capacidad de reacondicionamiento isquémico, pero aún no se ha probado su efectividad para reducir eventos clínicamente significativos (ver capítulo 7). En la tabla 16.1 se describe la medida terapéutica en IAM y su efectividad en personas con diabetes versus no diabéticos.

Tabla 16.1. Medidas terapéuticas en IAM y su efectividad en DM (prevención secundaria)

Tratamiento	Efectividad en DM vs no DM	Recomendación
ASA	Tan efectivo como en personas sin DM	AA
Betabloqueador	Tan efectivo como en personas sin DM	B
IECA	Especialmente ventajoso si comienza en las primeras 24 horas	AA
Estatina	Tan efectivo como en personas sin DM	AA
Trombolisis	Ventajosa antes de 12 horas aunque persiste mayor mortalidad en DM vs no DM	B
Angioplastia con colocación de estent	Efectiva en personas seleccionadas pero mayor incidencia de IAM, revascularización y muerte vs no DM. El uso de abciximab mejora pronóstico así como el empleo de estents medicados.	A con precaución
Revascularización	Mejor opción en compromiso de varios vasos y si se usa arteria mamaria	AA

Principales referencias bibliográficas

1. **Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, et al.** Results of a Placebo-Controlled Study of the Metabolic Effects of the Addition of Metformin to Sulfonylurea-Treated Patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 1863-1869
2. **Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ et al:** Veteran affairs cooperative study on glycemic control and complications in type 2 diabetes (VA CSDM): result of the feasibility trial. *Diab Care* 1995; 18:1113-1123.
3. **Abaira C, Henderson WG, Colwel JA, et al.** Response to Intensive Therapy Steps and to Glipizide Dose in Combination with Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 574 - 579
4. **ADA:** Report of the expert committee on the diagnosis and clasifcation of diabetes mellitus. *Diab Care* 1998;21(suppl1) S5-S19.
5. **Agardh CD, Garcia-Puig J, Carbonnel B, Angelkort B and Barnett AH:** Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Human Hypert* 1996; 10:185-192.
6. **Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y, et al.** Long Term Comparison of oral Hypoglycemic agents in diabetic retinopathy. Gliclazide vs. other sulfonylureas. *Diab Res Clin Pract* 1988; 5: 81 - 90
7. **Aljabri K, Kozak S, Thompson D et al.:** Addition of Pioglitazone or Bedtime Insulin to Maximal Doses of Sulfonylurea and Metformin in Type 2 Diabetes Patients with Poor Glucose Control: A Prospective, Randomized Trial. *Amm J Med.* 2004; 116: 230-235.
8. **American Diabetes Association.** Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes care* 1999; 22:1354-1360
9. **Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P et al:** meal-time treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1249-1255.
10. **Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT et al:** Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51:695-702.
11. **Aschner P, de Sereday M:** El creciente papel que desempeña el Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes (GLED). *IDF Bulletin* 1997;42:14-17.
12. **Aschner P, Kattah W:** Effects of the combination of insulin and gliclazide compared with insulin alone in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diab Res Clin Pract* 1992; 18:23-30.
13. **Ashcroft FM, Gribble FM:** ATP-sensitive K channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999;42:903-919.
14. **Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al:** Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-1836.
15. **Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R and Leurgans S:** Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
16. **Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG:** Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54:1283-1289.
17. **Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC:** Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diab Care* 1993; 16:1301-1305.
18. **Bauer J, Reams G, Hewett J, Klachko D et al:** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of enalapril in patients with clinical diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:443-457.
19. **Bayraktar M, Thiel D, Nezaket A:** A Comparison of Acarbose Versus Metformin as an Individual Therapy in Sulfonylurea-Treated NIDDM Patients. *Diabetes Care*, 1996; 19:252-254
20. **Benedetti M, Humburg E, Dressler A et al.:** A One-year, Randomised, Multicentre Trial Comparing Insulin Glargine with NPH Insulin in Combination with Oral Agents in patients with Type 2 Diabetes 2003; *Horm Metab Res* 2003; 35(3): 189-196.
21. **Bennett A, Nicolucci A, Williams R:** The efficacy of aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *The Cochrane Library* 1999.4
22. **Berne C. On behalf of Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group.** A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformina. *Diabet. Med* 2005; 22: 612-618.
23. **Björk S, Jhonsen SA, Nyberg G, Aurell M:** Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *BMJ* 1990; 300: 904-07.
24. **Bloomfield H, Robins SJ, Collins D et al:** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *New Engl J Med* 1999; 341:410-418.
25. **Brown SA, Upchurch S, Anding R, et al:** Promoting weight loss in type II diabetes. *Diab Care* 1996;19:613-623.
26. **Brown SA:** Studies of educational intervention and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Pat Educ Couns* 1990;16:189-215.
27. **Campbell IW and Howlett HCS.** **Worldwide Experience of Metformin as an effective Glucose-**

- lowering Agent:** A Meta-analysis. *Diabetes/ Metabolism Reviews* 1995; 11: S57-S62
28. **Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canadá.** *Can J. Diabetes*; 2003; 27 (Suppl 2): S1 - S152.
 29. **Chandalia M, Garg A, Lutjohann D et al:** Beneficial effect of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2000;342:1392-1398.
 30. **Chiasson JL, Josse RG, Hunt J, et al.** The Efficacy of Acarbose in the Treatment of Patients with Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. A Multicenter Controlled Clinical Trial. *Annals Internal Medicine* 1994; 121:928-935
 31. **Chiquette E, Pharm D, Ramirez G et al.:** A Meta-analysis Comparing the Effect of Thiazolidinediones on Cardiovascular Risk Factors. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2097-2104.
 32. **Colhoun H, Betteridge D, Durrington P et al.:** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo - controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685 - 696.
 33. **Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB.:** A Double-Blind Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Acarbose for the Treatment of Patients with Insulin-Requiring Type II Diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18:928-932
 34. **Cook M, Girman C, Stein P et al.:** Glycemic Control Continues to Deteriorate After Sulfonylureas Are Added to Metformin Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 995-1000.
 35. **Cooper S, Caldwell JH:** Coronary artery disease in people with diabetes: diagnostic and risk factor evaluation. *Clinical Diab* 1999; 17: 58-70.
 36. **Cramer J.** A systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218-1224.
 37. **Curb JD Pressel SL, Cutler JA et al:** Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276:1886-1892.
 38. **DeFronzo RA, Goodman AM and the Multicenter Metformin Study Group.** Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin- Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 541-9
 39. **Dejgard A, Petersen P, Kastrup J:** mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy; *Lancet* 1988; 1:9-11.
 40. **Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM et al:** The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2000; 342: 989-997.
 41. **Diabetic Retinopathy Study Group:** Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of DRS findings. *Ophthalmology* 1981;88:583-600.
 42. **Dills DG, Schneider J, and the Glimepiride/ Glyburide Research Group.** Clinical Evaluation of Glimepiride versus Glyburide in NIDDM in a Double-Blind Comparative Study. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 426 - 429
 43. **Downs JR, Clearfield M, Weis S et al:** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
 44. **Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, et al.** Long Term Treatment of Type 2 Diabetic Patients with the New Oral Antidiabetic Agent Glimepiride (Amaryl): A Double-Blind Comparison with Glibenclamide. *Horm. Metab. Res.* 1996 ; 28:419-425
 45. **Eckman MH, Greenfield S, Mackey WS et al:** Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995;273:712-720.
 46. **Elkeles R, Diamond J, Poulter C et al:** Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's Ealing, Northwick Park diabetes cardiovascular disease prevention (SENDCAP) study. *Diab Care* 1998;21:641-48.
 47. **Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al:** The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *New Engl J Med* 1998; 338:645-652.
 48. **Eurich D, Majumdar S, McAlister F et al.:** Improved Clinical Outcomes Associated With Metformin in Patients With Diabetes and Heart Failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351.
 49. **Evans J, Donnan P, Morrist A et al.:** Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 685-688.
 50. **Feldman E, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA:** A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diab Care* 1994;17:1281-89.
 51. **Fonseca B, Rosenstock J, PatwardhanR et al.:** Effect of Metformin and Rosiglitazone Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
 52. **Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A:** Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000; 283:1695-1702
 53. **Fonseca V.** Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperlucemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Option* 2003; 19(7): 635-641.
 54. **Friedberg CE, Janssen M, Heine RJ et al:** Fish oil and glycemic control in diabetes:a meta-analysis. *Diab Care* 1998; 21:494-500.
 55. **Friedland DJ:** Guide for assessing the validity of a study. En: Friedland DJ, Go AS, Ben Davoren J et al: *Evidence-based medicine.* Stamford: Appleton & Lang; 1998: 155-181.

56. **Fritsche A, Schweitzer M, Häring H et al.:** Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. *American College of Physicians* 2003; 138(12): 952-959.
57. **Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF:** Antihypertensive therapy in diabetes mellitus. In: *The Cochrane Library* 1999; issue 4.
58. **Furlog N, Hulme S, O'Brien S et al:** Repaglinide ersus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination Therapy. *Diabetes Care* 2002; 25 (10): 1685-1690.
59. **Furlong N, Hulme S, O'Brien S et al.:** Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabet. Med* 2003; 20: 935-941.
60. **Gæde P, Vedel P, Larsen N et al.** Multifactorial Intervention ad Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348(5): 383-393.
61. **Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H:** Albuminuria ad poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44:1303-1309.
62. **Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al:** Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transpl* 1995;10:1963-1974.
63. **García de los Ríos M, Mujica V, Muñoz S, et al.:** Experiencia clínica con un inhibidor de la alfa glucosidasa (acarbosa) en el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente. Estudio multicéntrico. *Rev Méd Chile* 1997; 125:856-862
64. **Garcia P and Spellman C.** Should All Diabetic Patients Receive Statins? *Current Atherosclerosis Reports* 2006; 8: 13-18.
65. **Garg A, Bonanome A, Grundy S et al:** Comparison of high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1988; 319:829-834.
66. **Goldberg R, Kendall D, Deeg M et al.:** A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients with Type 2 Diabetes and Dys lipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-1554.
67. **Goldberg R, Mellies M, Sacks F et al:** Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
68. **Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP et al:** A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diab Care* 1998; 21:1897-1903.
69. **Gómez-Perez F, Fanghanel-Salomón G, Barbosa J et al.:** Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformina in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 127-134.
70. **Grundy S.** Editorial. Diabetes and Coronary Risk Equivalency. What does it mean. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 457 - 460.
71. **Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al,** Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
72. **Guide to Clinical Preventive Services.** Report of the US Preventive Services Task Force. 2ª Ed. Williams & Wilkins, 1996.
73. **Guidelines Subcommittee WHO-ISH:** 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:151-183.
74. **Guillausseau P.** Impacto del cumplimiento con los agentes antihiperglucémicos orales en los resultados sanitarios en diabetes mellitus tipo 2. *Treat Endocrinol* 2005; 4(3): 167-175.
75. **Guillausseau P.** Observance et optimisation du traitement antidiabétique oral. *Press Med* 2004 ; 33 : 156-160.
76. **Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E et al.:** Effects of orlistat on obesity-related diseases- a six-month randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6: 375-383.
77. **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al:** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
78. **Halpern A, Mancini M, Suplicy H et al.:** Latin-American trial of Orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes, Obesity ad Metabolism* 2003; 5: 180-188.
79. **Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C:** Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diab Care* 2000; 23: 202-207
80. **Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G et al.:** One-Year Glycemic Control With a Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus a Sulfonylurea Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): 141-147.
81. **Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al:** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
82. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al:** Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
83. **Harati Y, Gooch C, Swenson M et al:** Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846.
84. **Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, Boyko V, Kishon Y,**

- Behar S, for the Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group:** Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin dependent diabetic patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1998; 105:494-499.
85. **Heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study investigators:** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
 86. **Herman W, Dirani R, Horblyuk R et al.:** Reduction in Use of Healthcare Services With Combination Sulfonylurea and Rosiglitazone: Findings From the Rosiglitazone Early vs Sulfonylurea Titration (Result) Study. *The American Journal of Manage Care* 2005; 11: 273-278.
 87. **Hermann L, Lindberg G, Lindblad U et al.:** Efficacy, effectiveness and safety of sulphonylurea-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002; 4: 296-304.
 88. **Hermann L, Schersten B, Bitzen P et al.:** Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: Issue 10 1100-1109.
 89. **Herz M, Sun B, Milicevic Z et al.:** Comparative Efficacy of Preprandial or Postprandial Humalog® Mix 75/25™ Versus Glyburide in Patients 60 to 80 Years of Age with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(1): 73-86.
 90. **Hirschberg Y, Karara A, Pietri A, McLeod J:** Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diab Care* 2000; 23:349-353.
 91. **Hoffmann J and Spengler M.** Efficacy of 24 Week Monotherapy with Acarbose, Metformin or Placebo in Dietary Treated NIDDM Patients: The Essen II Study. *Am J Med* 1997; 103:483-490
 92. **Hollander P, Elbein S, Hirsch I et al.:** Role of Orlistat in the Treatment of obese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1288-1294.
 93. **Hribal M, D'alfonso R, Giovannone B et al.:** The sulfonylurea Glimepiride Regulates Intracellular Routing of the Insulin-Receptor Complexes through Their Interaction with specific Protein Kinase C Isoforms. *Mol Pharmacol* 2001; 59(2): 322-330.
 94. **International Working Group on the Diabetic Foot.** International Consensus on the Diabetic Foot. 1999
 95. **Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al.** Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 867-72
 96. **Irons B and Kroon L.** Lipid Management with statins in type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1714-1719.
 97. **Jacober SJ, Sowers JR:** An Update on Perioperative Management of Diabetes *Arch Intern Med* 1999;159: 2405-2411
 98. **Janka H, Plewe G, Riddle M et al.:** Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 254-259.
 99. **Jayagopal V, Kilpatrick E, Holding S et al.:** Orlistat is as Beneficial as Metformin in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 729-733.
 100. **Jennings PE, Scott NA, and Belch JJF.** Effects of Glimepiride on Platelet Reactivity and Free Radicals in Type II Diabetic Patients: Clinical Assessment. *Metabolism* 1992 ; 41: (5 Suppl 1) 36 - 39
 101. **Jones T, Sautter M, Van Gaal L et al.:** Addition of rosiglitazone to metformina is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5: 163-170.
 102. **Journal of Medicine** 2003; 348(5): 383 - 393.
 103. **Kabadi M and Kabadi U.** Effects of Glimepiride on Insulin Secretion and Sensitivity in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2004; 26: 63-69.
 104. **Kao J, Tobis J, McClelland R et al.:** Relation of Metformin Treatment to Clinical Events in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1347-1350.
 105. **Kelly D, Bray G, Pi-Sunyer F et al.:** Clinical Efficacy of Orlistat Therapy in Overweight and Obese Patients with Insulin-Treated Type 2 Diabetes. A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033-1041.
 106. **Kelly D, Kuller L, McKolanis T et al.:** Effects of Moderate weight Loss and Orlistat on Insulin Resistance, Regional Adiposity, and Fatty Acids in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 33-40.
 107. **Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsen A and Kjekshus J:** -blockers and sudden cardiac death. *Ann Int Med* 1995; 123: 358-367.
 108. **Kerenyi Z, Samer H, James R et al.:** Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 63: 213-223.
 109. **King H, Aubert R, Herman W:** Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diab Care* 1998;21:1414-1431.
 110. **King H, Rewers M, WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group:** Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired tolerance in adults. *Diab Care* 1993; 16:157-177.
 111. **Klepzig H, Kober G, Matter C et al:** Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. A double blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Europ Heart J* 1999; 20:439-446
 112. **Koivisto V, Tuominen JA, Ebeling P:** Lispro mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diab Care* 1999;22:459-462.
 113. **Koskinen P, Manttan M, Manninen B et al:** Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diab Care* 1992;15:820-825.
 114. **Kumar D, Alvaro MS, Julka I, Marshall HJ:** Diabetic peripheral neuropathy: effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diab Care* 1998; 21: 1322-1325.

115. **Liou H-H, Huang T-P, Campese VM:** Effect of long-term therapy with captopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin dependent diabetes and non-diabetic renal diseases. *Nephron* 1995;69:41-48.
116. **Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD et al:** Reduction of lower-extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1993; 119:36-41.
117. **Macleod JM, Lutale J, Marshall SM:** Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 610-616.
118. **Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A et al:** Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
119. **Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al.:** FASTRACK Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005; 26:650-61
120. **Marquez A, Mella I, Ingeborg CL et al:** Consenso ALAD sobre la atención a la diabética embarazada. *Rev ALAD* 1997;5:223-234.
121. **Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG et al:** Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPIS-TENT diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100:2477-2484.
122. **Matthews D, Charbonnel B, Hanefeld M et al.:** Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformina compared with the addition of gliclazide to metformina in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 167-174.
123. **Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G:** Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:736-741.
124. **Max MB, Lynch SA, Muir J et al:** Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 1992; 326:1250-56.
125. **Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ.** Preventive Foot Care in People with Diabetes. *Diabetes care* 1999; 21:2126-2177
126. **McAlpine LG, Mac Alpine CH, Wacławski ER, et al.** A Comparison of Treatment with Metformin and Gliclazide in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Europ J Clinl Pharmacol* 1988; 34: 129-132
127. **McNulty S, Ur E, Williams G et al.:** A Randomized Trial of Sibutramine in the Management of Obese Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125-131.
128. **Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al:** 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Canad Med Assoc J* 1998;159 (suppl 8):S1-S29.
129. **Metzger BE, Coustan DR (Eds):** Proceedings of the fourth International workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 1998;21(Suppl.2):B1-B167
130. **Miles J, Leiter L, Hollander P et al.:** Effect of Orlistat in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin. *Diabetes Care* 2002; 25: 1123-1128.
131. **Mogensen CE:** Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982;285:685-688.
132. **Monnier L, Lapinski H, Colette C et al.:** Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-885.
133. **Monteiro P, Gonçalves L, Providência L et al.:** Diabetes and Cardiovascular disease: the road to cardioprotection. *Heart* 2005; 91: 1621-1625.
134. **Moses R, Slovodniuk R, Boyages S, et al.** Effect of Repaglinide Addition to Metformin Monotherapy on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119 - 124
135. **Muirhead N, Feagan B, Mahon J, et al:** The effect of valsartan and captopril in decreasing microralbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo controlled study. *Curr Ther Res* 1999;60: 650-660.
136. **Nagashima K, Lopez C, Donovan D et al.:** Effects of the PPAR γ agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1323 - 1332.
137. **Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds M et al.:** Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart* 2003; 98: 767-772.
138. **Narayan K, Boyle J, Thompson T et al.:** Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884-1890.
139. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al:** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972
140. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al:** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a prospective randomized 6 year study. *Diab Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
141. **Olson P and Lindstrom T.:** Combination-therapy with bedtime nph insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2002; 28(4 Pt1): 272-277.
142. **OPS:** La salud en las Americas. OPS 1998. Publicación científica 569
143. **Owens DR, Coates PA, Luzio SD et al:** Pharmacokinetics of 125I labelled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diab Care*

144. **Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al:** Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other anti-hypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2000;23:888-892
145. **Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA:** Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ* 1987; 294:1443-47.
146. **Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA:** Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; i:1175-79.
147. **Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB:** Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve week, randomized, placebo-controlled study. *Diab Obes Metab* 1999; 1:165-172.
148. **Pedrin MT, Levey AS, Lau J et al:** The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Int Med* 1996; 124:627-632.
149. **Persell S and Baker D.** Aspirin Use Among Adults With Diabetes. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2492-2499.
150. **Pladevall M, Williams L, Potts L et al.:** Clinical Outcomes and Adherence to Medications Measured by Claims Data in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (12): 2800-2805.
151. **Poulsen M, Henriksen J, Hother-Nielsen O et al.:** The Combined Effect of Triple Therapy With Rosiglitazone, Metformin, and Insulin Aspart in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3273-3279.
152. **Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S et al:** Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diab Med* 1998;15:821-825.
153. **Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J et al:** Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis. *Diab Care* 1992; 15:953-59.
154. **Pyorala K, Pedersen T, Kjekshus J et al:** Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diab Care* 1997;20:614-620.
155. **Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R:** Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diab Care* 2000; 23: 979-983.
156. **Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B and Lishner M:** Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993; 118: 577-581.
157. **Reaven GM.** Effect of Metformin on Various Aspects of Glucose, Insulin and Lipid Metabolism in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus with Varying Degrees of Hyperglycemia. *Diabetes Metabolism Reviews* 1995; 11:S97-S108
158. **Reiber G, King H:** Guidelines for the development of a National Programme for diabetes mellitus. WHO/DBO/DM/91.1
159. **Riddle M, Rosentock J, Gerich J et al.:** The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3080-3086.
160. **Riddle MC.** Combined Therapy With a Sulfonylurea Plus Evening Insulin: Safe, Reliable, and Becoming Routine. *Horm.Metab.Res.* 1996; 28: 430-433
161. **Robinson AC, Burke J, Robinson S, et al.** The Effects of Metformin on Glycemic Control and Serum Lipids in Insulin-Treated NIDDM Patients With Suboptimal Metabolic Control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701-705
162. **Rosenstock J.** Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly special considerations. *Drugs & Aging* 2001; 18(1): 31-44.
163. **Rosentock J, Brown A, Fischer J, et al.** Efficacy and Safety of Acarbose in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:2050-2055
164. **Ross S, Zinman B, Campos R et al.:** A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycaemic agents. *Clin Invest Med* 2001; 24(6): 292-298.
165. **Rubins H, Robins S, Collins D et al.:** Diabetes, Plasma Insulin, and Cardiovascular Disease. Subgroup Analysis From the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:2597-2604.
166. **Ruiz M, Matrone A, Alvarías J, et al.** Estudio multicéntrico para determinar la eficacia y tolerancia de acarbose (BAY G 5421) en pacientes DMNID. *Prens Méd Argent* 1996; 83:392-398
167. **Sackett DL, Scott Richardson W, Rosenberg W et al:** Evidence-based medicine. NY: Curchill Livingstone; 1997: 1-20.
168. **Sano T, Kawamura T, Matsumae H, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Hotta N, Sakamoto N:** Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diab Care* 1994; 17:420-424.
169. **Scheen A, Finer N, Hollander P et al:** Efficacy and tolerability with Rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; publicado online Oct 27 2006;DOI:10.1016/ S0140-6736(6)69571-8.
170. **Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF et al:** Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diab Care* 1992; 15:1800-1810.
171. **Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al.:** Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin ad Cardiovascular Disease in DiabetesMellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141(6): 421 - 431.
172. **Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA:** Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:165-172.
173. **Shi Y, Pan C and Gao? Y.** Orlistat in the treatment

- of overweight or Obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes *Diabetic Medicine* 2005; 1-7.
174. **Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al.** Efficacy, Safety, and Dose-Response Characteristics of Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System on Glycemic Control and Insulin Secretion in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 597 - 606
 175. **Strowig S, Avilés-Santa M, Raskin P et al.:** Improved Glycemic Control Without Weight Gain Using Triple Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1577-1583.
 176. **Study Rationale and Design of ADVACE:** Action in Diabetes and Vascular disease preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44: 1118 - 1120.
 177. **Tan M, Baksi A, Krahulec B et al.:** comparison of Pioglitazone and Gliclazide in sustaining Glycemic Control Over 2 Years in Patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 544-550.
 178. **Tatti P, Pahor M, Bington RP et al:** Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diab Care* 1998; 21: 597-603.
 179. **The BARI investigators:** Influence of diabetes on five-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997;96:1761-1769.
 180. **The Capsaicin study group:** treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multi-center, double-blind, vehicle controlled study. *Arch Int Med* 1991; 151:2225-29.
 181. **The DCCT research group:** The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995; 122: 561-68.
 182. **The diabetes control and complications trial research group:** the effect of the intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-986.
 183. **The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group:** Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
 184. **The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases:**a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-632.
 185. **The Joint National Committee:**The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
 186. **The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group:** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
 187. **Tong P, Lee Z, Sea M et al.:** The Effect of Orlistat Induced Weight Loss, Without concomitant Hypocaloric Diet, on Cardiovascular Risk Factors and Insulin Sensitivity in Young Obese Chinese Subjects with or Without Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2428-2435.
 188. **Tuomilehto J, Ratenyte D, Birkenhager WH et al:** Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New Engl J Med* 1999; 340:677-684.
 189. **Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K:** Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes. *Diab Care* 1998; 21: 1915-18
 190. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65
 191. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
 192. **UK Prospective Diabetes Study Group:** Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *British Med J* 1998; 317:713-720.
 193. **UK Prospective Diabetes Study group:** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Med J* 1998; 317:703-713.
 194. **Velussi M, Brocco E, Frigato F et al:** Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM Patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.
 195. **Vongthavaravat V, Wajchenberg B, Waitman J et al.:**An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(8): 456-461.
 196. **Wagner FW:** The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Oot Ankle* 1981;2:64-122
 197. **Waugh NR, Robertson AM:** Protein restriction in diabetic renal disease. *The Cochrane Library* 1999.4
 198. **Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A et al.:** Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5 - year follow-up study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003; 61: 13-19.
 199. **West N, Ruygrok P, Disco C et al.:** Clinical and Angiographic Predictors of Restenosis After stent Deployment in Diabetic Patients. *Circulation* 2004; 109: 867-873.
 200. **WHO Consultation on Obesity:** Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO/NUT/NCD/98.1
 201. **WHO Consultation:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2
 202. **Wieman TJ, Smiell JM, Su Y:**Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor- BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diab Care* 1998; 21:822-827.
 203. **Wing R, Koeske R, Epstein L et al:** Long term effects of modest weight loss in type 2 diabetic patients. *Arch Int Med* 1987;147:1749-1753.

204. **Winkler A, Teuscher A, Mueller B et al. :** Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Med WKLY* 2002; 132: 379-385.
205. **Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S et al:** Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-47.
206. **Wolffenbuttel BHR, Nijst L, Sels JPJE, et al.** Effects of a new oral agent, repaglinide, on metabolic control on sulfonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ;45: 113 - 116
207. **Yang W, Jeng C, Wu T.** Synthetic Peroxime Proliferator-Activated Receptor - ? Agonist, Rosiglitazone, Increases Plasma Levels of Adiponectin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-380.
208. **Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M et al.:** Less Nocturnal Hypoglycemia and Better Post-Dinner Glucose Control With Bedtime Insulin Glargine Compared With Bedtime NPH Insulin During Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136.
209. **Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E et al:** Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1992;327:1426-1433.
210. **Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K et al.:** Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130(5): 389-396.
211. **Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al:** Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multi-centre randomized controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425-33.
212. **Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al:** Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-4245.

Anexo 1

Conceptos básicos sobre medicina basada en evidencia

¿Qué es la medicina basada en evidencia?

La medicina basada en evidencia (MBE) aplicada a la prevención y al tratamiento es un proceso que parte de la necesidad que tenemos a diario de obtener información importante sobre el manejo más adecuado para cada uno de nuestros pacientes. Si logramos concretar unas preguntas pertinentes al problema que queremos prevenir, aliviar o curar, podemos encontrar la mejor evidencia disponible para responderlas en las bases de datos electrónicas para búsqueda de literatura biomédica y otras fuentes bibliográficas. Luego hay que evaluar con sentido crítico su validez y su aplicabilidad al caso de nuestro paciente. Lo primero se hace asignando un nivel de evidencia a cada estudio con base en su diseño, metodología y análisis de los resultados. Lo segundo depende de que nuestro paciente reúna los criterios de inclusión y exclusión que fueron utilizados para seleccionar los sujetos del estudio y que el comportamiento natural de la enfermedad sea similar en nuestro medio. Si la evidencia resulta adecuada para resolver los interrogantes que nos hemos formulado, podemos aplicar sus resultados con la seguridad de estar dando a nuestro paciente la mejor opción terapéutica. Cuando este proceso se utiliza para resolver los grandes interrogantes comunes a la población diabética, las recomendaciones se pueden generalizar en forma de guías.

¿Cómo se clasifica la evidencia?

Existen varias propuestas para la clasificación de la evidencia. La más conocida y quizá la más sencilla es la del US Preventive Services Task Force que la gradúa en I, II-1, II-2, II-3 y III, siendo la primera la mejor evidencia derivada de al menos un buen experimento clínico controlado o un buen metaanálisis y la última aquella derivada de estudios descriptivos, informes de casos u opiniones de expertos. Otras propuestas han creado categorías intermedias para calificar los diversos tipos de estudios que existen. Para la elaboración de estas guías hemos adaptado la clasificación de estudios de tratamiento y prevención utilizada por la Asociación Canadiense de Diabetes para sus guías de práctica clínica. A continuación se describen los diferentes niveles de evidencia que hemos considerado y que se resumen en la Tabla 1.

Evidencia nivel 1

La mejor evidencia de que un determinado tratamiento (intervención) es efectivo para lograr un objetivo específico (desenlace) debe provenir de un **experimento clínico controlado (ECC)**. Este tipo de experimento en su diseño más sencillo compara el efecto de un medicamento con el de un placebo, administrados de tal manera que ni el médico tratante ni el paciente conozcan cuál de los dos está recibiendo éste último (doble ciego). La asignación al brazo del estudio (medicamento o placebo) se hace siempre en forma estrictamente aleatoria. Siguiendo este proceso se evita la mayoría de los sesgos.

Aun así, siempre existe la probabilidad de que el resultado favorable de un experimento pueda ser debido al azar y no a la intervención. Para minimizar esto, un buen investigador debe tener definido de antemano cuál va a ser la máxima probabilidad permitida al azar para cada uno de los desenlaces (convencionalmente no debe ser mayor del 5% que en el análisis estadístico se expresa como una $p=0,05$ o un intervalo de confianza del 95%). Con frecuencia un ECC no alcanza a demostrar un efecto estadísticamente significativo porque no tuvo el poder necesario para ello, lo que depende principalmente del número de sujetos incluidos en cada brazo (tamaño de la muestra). Por lo tanto el investigador debe también definir de antemano cuál es el poder deseado (convencionalmente debe ser mayor del 80%) para incluirlo en el cálculo del tamaño de la muestra. La probabilidad de que el resultado sea debido al azar se conoce como error alfa (tipo 1) y la probabilidad de no poder demostrar un efecto de la intervención cuando sí lo había se conoce como error beta (tipo 2) que viene a ser el inverso del poder. En el informe de un ECC del nivel 1 ambas probabilidades deberían estar explícitas en la sección de análisis estadístico y no deben modificarse en forma acomodaticia a la hora de interpretar los resultados.

Cuando el ECC pretende probar que la intervención reduce la frecuencia (reducción del riesgo) de eventos clínicamente significativos (ejemplo, nefropatía clínica, infarto del miocardio, muerte), es ideal que de antemano el investigador calcule cuál es el máximo número de personas que se justificaría someter al tratamiento, en términos de riesgo-beneficio y costo-efectividad, para lograr evitar un evento siguiendo su protocolo. Esto se conoce como en número necesario por tratar (NNT).

Cuando se han desarrollado varios ECC que sugieren la efectividad de un tratamiento, pero les falta poder para demostrarlo en forma contundente, se pueden reanalizar sus datos como si provinieran de un solo estudio, con lo cual aumenta el tamaño de la muestra y mejora considerablemente su poder. Para que los estudios puedan ser agrupados de esta forma se requieren ciertos requisitos que se refieren a la homogeneidad y otros aspectos. El resultado es un **metaanálisis** y si se hace correctamente, también se considera como una evidencia nivel 1.

Evidencia nivel 2

Comprende un ECC que no alcanza un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención y por lo tanto sus resultados se ubican alrededor del límite estadísticamente significativo. Muchos de ellos no explican en la sección de análisis estadístico los cálculos del error tipo 1 permitido y del poder que se tuvo en cuenta, por lo cual se dificulta la interpretación de los resultados. Aquí se incluyen también **análisis de subgrupos o posthoc** de ECC nivel 1 que tampoco alcanza un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención (por ejemplo, en hombres vs mujeres, en obesos vs delgados, etcétera). Algunos autores se ponen en la tarea de revisar todos los estudios dirigidos a probar la efectividad de un tratamiento y aunque sus características no permiten desarrollar un metaanálisis, sus resultados pueden ser muy válidos si se utiliza el método de lo que se conoce como una **revisión sistemática**, y éste está explícito en el informe. Se puede considerar como evidencia de nivel 2 siempre y cuando se someta a la aprobación del grupo de consenso. En el mismo nivel se sitúa un informe del comité de expertos (*position statement*) que tenga la metodología explícita.

Evidencia nivel 3

Incluye **ECC** donde la aleatorización termina siendo deficiente o no se hace, por lo cual se pueden introducir sesgos en la asignación de los pacientes a una de las ramas del estudio (por ejemplo, al de tratamiento o al de placebo). Lo mismo ocurre cuando se compara la efectividad de tratamientos que se han establecido libremente en grupos de pacientes y cuya respuesta se observa al cabo de un determinado tiempo, lo que se conoce como un **estudio de cohorte**. En ambas situaciones puede ocurrir, por ejemplo, que los peores casos terminen recibiendo el tratamiento A y no el B. Por la posibilidad de éste y otros tipos de sesgo, las evidencias de nivel 3 deben ser analizadas con cautela y en lo posible deben ser sometidas a la aprobación de grupos de consenso.

Evidencia nivel 4

Incluye experimentos clínicos donde no hay grupo control y la comparación de los resultados se hace en los mismos sujetos antes y después del tratamiento (**series de antes-después**). En esta situación el resultado puede deberse a otros factores diferentes al tratamiento y que se hubieran descartado al incluir un grupo control influido por esos mismos factores.

También incluye aquellos estudios observacionales donde se compara el resultado de un nuevo tratamiento en una cohorte actual con el del tratamiento convencional que se venía utilizando en el pasado (**cohorte histórica**) o se compara el tratamiento que ya recibieron los sujetos separándolos en dos grupos con base en la presencia o ausencia del desenlace (**estudio de casos y controles**).

En todos estos casos puede haber muchos sesgos por lo cual las evidencias de nivel 4 deben ser analizadas con cautela y en lo posible deben ser sometidas a la aprobación de grupos de consenso.

Otras evidencias

Todos los demás estudios, como los informes de casos o de series de casos, los estudios descriptivos, los informes de expertos, etcétera. pueden ser útiles pero su nivel de evidencia es bajo. Sin embargo, en ocasiones son la única información disponible como ocurre por ejemplo con casos raros o con efectos secundarios inesperados.

Tratamientos sin evidencia

El hecho de que no haya evidencia no significa que un tratamiento no pueda ser utilizado. Simplemente significa que esa intervención no ha sido sometida a una comprobación experimental, en algunos casos quizá porque se considera de sentido común, o porque la experiencia del clínico que la utiliza y la recomendación ha sido muy buena o porque se piensa que basta con que tenga una explicación fisiopatológica plausible. Sin embargo, muchos paradigmas han ido cambiando en la medida en que han sido sometidos al riguroso examen experimental por investigadores con mentes divergentes que aplican una sana dosis de duda a sus conductas terapéuticas.

¿Cómo se elaboran las recomendaciones?

Para elaborar recomendaciones sobre prevención o tratamiento también existen varias propuestas. La más utilizada es la del US Preventive Services Task Force que las clasifica en letras que van de la A a la E. Las dos primeras (A y B) implican que hay evidencia suficiente para recomendar una determinada

Tabla 1 del anexo 1. Clasificación de la evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1	- ECC correctamente aleatorizado con un control explícito del error alfa y un poder suficiente - Metaanálisis de buena calidad
2	- ECC correctamente aleatorizado pero sin un control explícito del error alfa y/o que no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención - Análisis de subgrupos o posthoc de ECC, que no alcanzan un poder suficiente para probar en forma inequívoca la efectividad de una intervención - Revisión sistemática - Informe del comité de expertos con metodología explícita
3	- ECC sin una correcta aleatorización - Estudios de cohorte
4	- Serie de antes y después - Estudios con cohorte histórica - Estudios de caso-control
otros	Serie de casos, informes de casos, opiniones de expertos, etcétera.

ECC= Experimento clínico controlado

intervención; las dos últimas (D y E) implican que hay suficiente evidencia para desaconsejar una determinada intervención, y la C se refiere a que no hay suficiente evidencia en ninguno de los dos sentidos y la recomendación se debe hacer con base en otras consideraciones. Nosotros hemos preferido utilizar dos escalas diferentes, una para aquellas intervenciones que se pueden recomendar y otra para las que se deben contraindicar. Por ello hemos hecho una adaptación de la clasificación utilizada por la Asociación Canadiense de Diabetes para sus guías de práctica clínica y que se resume en las

Tablas 2 y 3. En dicha clasificación algunas evidencias permiten hacer recomendaciones en forma directa pero otras deben someterse a la aprobación de un grupo de consenso. El grupo de consenso puede también recomendar una intervención a pesar de no existir evidencia suficiente en la literatura que la respalde. Se ha introducido una recomendación grado AA para aquellas intervenciones que hayan demostrado una clara reducción de eventos clínicamente significativos, en lo posible expresada en forma de un número necesario por tratar aceptable.

Tabla 2 del anexo 1. Grados para recomendar intervenciones terapéuticas o preventivas con base en el nivel de evidencia.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia sobre la cual se basa	Significado con relación a la intervención
AA	Al menos una evidencia de nivel 1 con un desenlace clínicamente significativo	Hay evidencia óptima para recomendarla
A	Al menos una evidencia de nivel 1	Hay buena evidencia para recomendarla
B	Evidencias de nivel 2. La revisión sistemática debe ser sometida a la aprobación del grupo de consenso.	Hay evidencia aceptable para recomendarla
C	Evidencias de nivel 3 o 4. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso	Después de analizar las evidencias disponibles con relación a posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención
D	La evidencia es insuficiente o no existe	Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda

Tabla 3 del anexo 1. Grados para desaconsejar intervenciones terapéuticas o preventivas con base en el nivel de evidencia.

Grado	Significado con relación a la intervención
Contraindicación A	Existe al menos una evidencia de nivel 1 que demuestra que los efectos adversos superan los beneficios, por lo cual el grupo de consenso considera que debe contraindicarse
Contraindicación B	Existen evidencias nivel 2 que demuestran que los efectos adversos superan los beneficios por lo cual el grupo de consenso considera que debe contraindicarse
Precaución	Existen evidencias nivel 3 o más que sugieren que los efectos adversos superan los beneficios y/o evidencias de cualquier nivel que demuestran que aunque los efectos adversos pueden ser severos, no superan los beneficios. Por lo tanto el grupo de consenso considera que la recomendación debe darse "con precaución"

¿Qué es el número necesario por tratar?

El número necesario por tratar (NNT) es una medida estadística que facilita al clínico entender el impacto de una intervención y compararla con otras que persigan el mismo objetivo. Se aplica a ECC donde se busca reducir el riesgo de un evento o desenlace clínicamente significativo. Matemáticamente se calcula como el inverso de la reducción absoluta del riesgo (RAR) que a su vez se obtiene de la diferencia entre el riesgo del grupo tratado y el riesgo del grupo control que se toma como el riesgo de base. En estudios prospectivos estos riesgos equivalen a incidencias (número de eventos dividido por número de personas expuestas).

Por ejemplo, en el UKPDS el riesgo de desarrollar un infarto del miocardio al cabo de diez años en el grupo de obesos que recibió manejo convencional fue del 17,8%. Este riesgo se redujo al 11,4% en el grupo tratado intensivamente con metformina. La RAR fue por lo tanto de $17,8 - 11,4 = 6,4\%$ y el NNT de $1/0,064 = 16$ aproximadamente. Esto significa que se

necesita tratar a 16 personas durante 10 años con metformina en la forma como lo hicieron en el UKPDS para evitar un infarto del miocardio.

Se debe tener en cuenta que el NNT va aumentando a medida que disminuye el tiempo de seguimiento. Por ello, al comparar estudios con tiempos de seguimiento diferentes, se recomienda ajustarlos primero a un año, multiplicando el NNT por el tiempo de seguimiento para cada uno de los estudios que se desea comparar. Por ejemplo, en el UKPDS el NNT para evitar un infarto del miocardio al cabo de un año sería de $16 \times 10 = 160$. Sin embargo, la comparación entre estudios debe hacerse con cautela, porque siendo el NNT un inverso de la RAR, su intervalo de confianza tiende a dispersarse hacia valores muy altos cuando se calcula a partir del intervalo de confianza de la RAR. Por lo tanto tiene que haber una diferencia muy grande entre los NNT de distintos estudios para considerar que esta diferencia es real. En el anexo 2 se presentan varias tablas con los NNT para prevenir eventos micro y macrovasculares con diferentes tratamientos en personas con DM2.

Anexo 2

Números necesarios por tratar para prevenir eventos con diversas intervenciones en personas con DM2

Tabla 1 del anexo 2. Número necesario por tratar (NNT) para evitar un evento micro o macrovascular con tratamiento farmacológico en sujetos con diabetes tipo 2 (en paréntesis se colocan los intervalos de confianza IC95%)
NS=no significativo

Evento	Tratamiento básico				
	UKPDS				Kumamoto
	Metformina (en obesos)	Sulfonil-urea	Insulina	Sulfonilurea o insulina	Insulino-terapia intensiva
Empeoramiento de retinopatía a 6 años (2 pasos)	-	-	-	21 (11-132)	4 (2-12)
Necesidad fotocoagulación	NS	25* (15-97)	30 (16-152)	37 (21-149)	NS
Evento microvascular terminal	NS	27* (15-155)	32 (17-258)	42 (22-312)	NS
Infarto miocardio	15 (9-74)	NS	NS	NS	-
Cualquier evento relacionado con DM	10 (6-28)	17* (9-96)	NS	31 (15-682)	-
Muerte por todas las causas	14 (8-64)	NS	NS	NS	-

*sólo para glibenclamida y glipizida, no para clorpropamida

Tabla 2 de anexo 2. NNT para prevenir eventos relacionados con retinopatía.

Evento	NNT para evitar el evento	Tratamiento	
		Tipo (Estudio)	Tiempo (años)
Progresión de retinopatía	4 a 21 (2-132)	Control glucémico (Kumamoto, UKPDS)	7 a 10
Progresión de retinopatía	6 (4-13)	Control de la tensión arterial (UKDS)	8,4
Pérdida severa de agudeza visual	5 (5-6)	Fotocoagulación (DRS)	5
Fotocoagulación	37 (21-149)	Control glucémico (UKPDS)	10
Fotocoagulación	25 (13-422)	Control de la tensión arterial (UKPDS)	8,4

Tabla 3 del anexo 2. Número necesario por tratar (NNT) para evitar la aparición o progresión de nefropatía con tratamiento farmacológico en personas con DM2 (entre paréntesis intervalo de confianza IC95%).

Estudio	cUKPDS		Kumamoto	Micro-HOPE
Tratamiento	SU o insulina	IECA o BB	Insulina intensiva	IECA
Tiempo seguimiento (años)	12	6	6	4.5
Evento	NNT			
Aparición de microalbuminuria (Prevención primaria)	9 (6-18)	12 (7-53)	NS	NS
Progresión a nefropatía clínica (prevención secundaria)	NS	NS	NS	51 (27-433)
Prevención primaria y secundaria combinadas	-	-	5 (3-19)	-
Duplicación de creatinina	38 (21-273)	NS	-	-
Falla renal terminal	NS	NS	-	-

*en mayores de 60 años

SU= Sulfonilurea, IECA=inhibidor enzima convertidora angiotensina, BB=beta-bloqueador, NS= no significativo.

Tabla 4 del anexo 2. Número necesario por tratar (NNT) para evitar un evento macrovascular con tratamiento farmacológico en sujetos hipertensos con DM2 (en paréntesis intervalo de confianza IC95%)

Estudio	UKPDS	FACET	HOT	CAPPP	SYST-EUR*	ABCD
Prevención	Primaria	Primaria	Ambas	Ambas	Ambas	Secund.
Tratamiento	IECA o BB	IECA vs BCC	BCC ± IECA o BB	IECA vs DIUR o BB	BCC ± IECA ± DIUR vs placebo	IECA vs BCC
Meta (mmHg)	TAD <85 vs <105	TA ≤140/90	TAD ≤ 80 vs 90	TAS ≤ 90	TAS<150	TAD 75 vs 80-89
Tiempo de seguimiento (años)	8,4	2,9	3,8	6,1	2	5
Evento	NNT					
Infarto agudo del miocardio (fatal y no fatal)	NS	NS	NS	16 (10-45)	NS	12 (8-24)
Evento cerebro-vascular (fatal y no fatal)	22 (13-85)	NS	NS	NS	23 (13-133)	NS
Cualquier evento cardiovascular mayor	9 (6-20)	15 (8-187)	22 (14-51)	15 (8-92)	13 (8-37)	10 (6-27)
Muerte por todas las causas	NS	NS	NS	21 (11-332)	NS	NS

*en mayores de 60 años

IECA=inhibidor enzima convertidora angiotensina, BC, C=bloqueador canales calcio, DIUR=diurético, BB=betabloqueador, NS= no significativo.

Tabla 5 del anexo 2. Número necesario por tratar (NNT) para evitar un evento macrovascular con tratamiento farmacológico en sujetos con dislipidemia y con DM2. (NS= no significativo)

Estudio	4S	CARE	VA-HIT
Prevención	Secundaria	Secundaria	Secundaria
Tratamiento	Estatina	Estatina	Fibrato
cLDL inicial (DE) (mg/dl)	186±26	139±15	111±22 *
cLDL final (DE) (mg/dl)	~119	96±21	~113 **
Tiempo seguimiento (años)	5,4	5	5,1
Evento	NNT		
Infarto agudo miocardio (fatal y no fatal)	3 (2-5)	NS	-
Evento cerebrovascular (fatal y no-fatal)	NS	NS	-
Cualquier evento cardiovascular mayor	4 (3-10)	12 (6-182)	13 (7-143)
Muerte por todas las causas	10 (5-232)	-	-

* con HDL 32 5 mg/dl ** con HDL ~34 mg/dl

Tabla 6 del anexo 2. NNT (IC95%) para prevenir muertes en personas con DM2 que presentan un infarto agudo del miocardio.

Estudio	Tratamiento		
	Tipo	NNT	Tiempo
DIGAMI	Insulinoterapia intensiva	13 (7-104)	1 año
GISSI-3	IECA	27 (17-70)	6 semanas
	IECA	31 (17-169)	6 meses
Varios (Kendall et al)	Betabloqueador	11 (7-22)	variable
BARI	Revascularización con arteria mamaria vs angioplastia en compromiso de varios vasos	6 (4-16)	5 años

La reproduccion y distribucion de este material ha sido autorizado
por la **ASOCIACION LATINOAMERICANA DE DIABETES**
ISSN 0327-9154 - Propiedad Intelectual 490307